

# **Riechtraining bei normal riechenden Probanden mit zwei verschiedenen Riechstoffen**

## **Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

**von Christina Julia Beer**  
**geboren am 28.06.1988 in Gummersbach**

**Gutachter**

(akademischer Grad, Vor- und Nachname sowie Wirkungsort)

- 1. Prof. Dr. med. em. Hilmar Gudziol, Jena**
- 2. Univ. Prof. Dr. med. Orlando Guntinas-Lichius, Jena**
- 3. PD Dr. Basile Landis, Genf**

**Tag der öffentlichen Verteidigung: 06.12.2016**

## 1. Inhaltsverzeichnis

1.	Inhaltsverzeichnis .....	1
2.	Abkürzungsverzeichnis .....	4
3.	Zusammenfassung .....	5
4.	Einleitung .....	6
4.1.	Anatomie des olfaktorischen Systems .....	6
4.2.	Physiologie des Riechens .....	10
4.3.	Allgemeines .....	11
4.4.	Strukturelle Veränderungen (neuronale Plastizität) durch bestimmte Einflussfaktoren .....	13
4.5.	Riechtests .....	15
5.	Ziele der Arbeit .....	17
6.	Material und Methoden .....	18
6.1.	Probanden .....	18
6.2.	Sniffin' Sticks Test .....	19
6.3.	Mini-Mental-Status-Test (MMST) .....	22
6.4.	Riechtraining .....	22
6.5.	MRT-Datensätze .....	23
6.6.	Bulbusvolumetrie .....	23
6.7.	Voxelbasierte Morphometrie (VBM) .....	24
6.8.	Statistische Auswertung .....	26
7.	Ergebnisse .....	28
7.1.	Sniffin' Sticks Test .....	28
7.1.1.	Auswertung des Sniffin' Sticks Test für beide Nasenseiten .....	28
7.1.2.	Auswertung des Sniffin' Sticks Test für die Nasenseite mit dem niedrigeren SDI-Score .....	30
7.1.3.	Auswertung des Schwellentests für Butanol für beide Nasenseiten .....	32
7.1.4.	Auswertung des Schwellentests für Butanol für die Nasenseite mit der niedrigeren Punktzahl .....	34
7.1.5.	Auswertung des Diskriminationstests für beide Nasenseiten .....	36

7.1.6.	Auswertung des Diskriminationstests der Nasenseite mit der niedrigeren Punktzahl.....	38
7.1.7.	Auswertung des Identifikationstests für beide Nasenseiten.....	40
7.1.8.	Auswertung des Identifikationstests für die Nasenseite mit der niedrigeren Punktzahl .....	42
7.1.9.	Vergleich der gesamten Kontrollgruppe mit der Kontrollgruppe ohne Raucher .....	44
7.1.10.	Auswertung der Hyposmiker .....	44
7.1.11.	Berechnung der Korrelationskoeffizienten des Sniffin' Sticks Test zu beiden Zeitpunkten .....	46
7.2.	Schwellentest Rose.....	46
7.2.1.	Auswertung des Schwellentests Rose für beide Nasenseiten.....	46
7.2.2.	Auswertung des Schwellentests für Rose für die Nasenseite mit der niedrigeren Punktzahl .....	49
7.2.3.	Berechnung der Korrelationskoeffizienten für den Schwellentest Rose zu beiden Zeitpunkten .....	50
7.3.	Bulbusvolumetrie .....	51
7.3.1.	Auswertung der Bulbusvolumetrie für beide Seiten .....	51
7.3.2.	Auswertung der Bulbusvolumetrie für die Seite mit dem kleineren Bulbusvolumen.....	53
7.3.3.	Auswertung der Hyposmiker .....	55
7.4.	Voxelbasierte Morphometrie .....	56
7.5.	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	57
8.	Diskussion.....	58
8.1.	Sniffin' Sticks Test .....	58
8.1.1.	Diskussion des SDI-Scores für beide Nasenseiten.....	58
8.1.2.	Diskussion des SDI-Scores der Hyposmiker und der Nasenseite mit dem niedrigeren SDI-Score.....	61
8.1.3.	Diskussion des Schwellentests für Butanol und Rose für beide Nasenseiten .....	62
8.1.4.	Diskussion des Schwellentests für Butanol und Rose für die Nasenseite mit der niedrigeren Punktzahl .....	63
8.1.5.	Diskussion des Diskriminationstests für beide Nasenseiten .....	64
8.1.6.	Diskussion des Diskriminationstests für die Nasenseite mit der niedrigeren Punktzahl .....	64
8.1.7.	Diskussion des Identifikationstests für beide Nasenseiten .....	65

8.1.8. Diskussion des Identifikationstests für die Nasenseite mit der niedrigeren Punktzahl .....	65
8.1.9. Diskussion der Korrelationskoeffizienten des Sniffin' Sticks Tests und des Schwellentests für Rose .....	66
8.2. Bulbusvolumetrie .....	67
8.2.1. Diskussion der Bulbusvolumetrie für beide Nasenseiten .....	67
8.2.2. Diskussion der Bulbusvolumetrie der Hyposmiker und der Seite mit dem kleineren Bulbusvolumen .....	70
8.3. Voxelbasierte Morphometrie .....	71
9. Literatur- und Quellenverzeichnis .....	73
10. Anhang .....	84
10.1. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis .....	84
10.2. Anamnesebogen, Probandeninformation, Einwilligungserklärung .....	86
10.3. Primärdaten .....	100
10.4. Danksagung .....	1033
10.5. Ehrenwörtliche Erklärung .....	1044

**2. Abkürzungsverzeichnis**

CSF	Cerebrospinal Fluid
MHC	Major Histocompatibility Complex
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MP-RAGE	Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient-Echo Imaging
NNH	Nasennebenhöhlen
OEP	Olfaktorisch evozierte Potentiale
PEA	Phenylethylalkohol
SDI-Score	Schwellen-Diskriminations-Identifikations-Score
VBM	Voxelbasierte Morphometrie

### 3. Zusammenfassung

Ziel der durchgeführten Studie war es herauszufinden, ob der Riechsinn von gesunden Normalriechenden durch gezieltes zweiwöchiges Riechtraining im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Riechtraining verbessert werden konnte.

Hierzu wurden jeweils 25 Probanden für die Trainings- und die Kontrollgruppe rekrutiert. Zu Studienbeginn wurde ein Riechtest mittels Sniffin' Sticks sowie ein MRT des Gehirns durchgeführt. Mit Hilfe der MRT-Datensätze wurde eine Bulbusvolumetrie zur Volumenbestimmung des Bulbus olfactorius sowie eine voxelbasierte Morphometrie zur Darstellung der grauen und weißen Hirnsubstanz ermöglicht. Der Riechtest und die Magnetresonanztomographie wurden nach zwei Wochen wiederholt, um mögliche Veränderungen darzustellen. Die Trainingsprobanden durchliefen während dieser zwei Wochen ein intensives Riechtraining, in dem sie dreimal täglich für jeweils 20 Sekunden an drei Riechstiften (Butanol, Phenylethylalkohol, blank) schnüffelten. Die Kontrollprobanden nahmen nicht am Riechtraining teil, bei ihnen war eine spontane Veränderung des Riechvermögens – dargestellt mittels Sniffin Sticks Test, Bulbusvolumetrie und voxelbasierter Morphometrie – von Interesse.

Zunächst ist anzumerken, dass normalriechende Probanden in die Studie einbezogen wurden. Normalriechende sind Probanden, die ihr Riechvermögen als normal einschätzen und keine Erkrankung der Nase und Nasennebenhöhlen (NNH) angeben. Dies können bei der Testung Normosmiker, Hyposmiker und in seltenen Fällen auch Anosmiker sein, in dieser Dissertation handelte es sich um Normosmiker und geringgradige Hyposmiker.

Im Sniffin' Sticks Test ergaben sich bei Betrachtung des gesamten Tests und seiner Subtests keine signifikanten Unterschiede zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe zu beiden Zeitpunkten ebenso wie bei den geringgradigen Hyposmikern, sodass ein 14 tägiges Riechtraining zu keinem Trainingseffekt zu führen scheint. Begleitend dazu konnte auch in der Bulbusvolumetrie beim Vergleich der Trainings- mit der Kontrollgruppe anhand der Differenzen zwischen Tag 1 und Tag 15 kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden. In der voxelbasierten Morphometrie zeigten sich beim Vergleich zwischen Tag 1 und Tag 15 keine signifikanten Veränderungen. Es lassen sich also nach 14tägigem Riechtraining keine morphologischen Veränderungen darstellen.

Das 14tägige Riechtraining scheint abschließend betrachtet keinen positiven Effekt auf das Riechvermögen Normalriechender zu haben. In Folgestudien ist ein größerer Stichprobenumfang sowie zur Beurteilung eines Trainingseffektes auf das Riechvermögen ein längerer Trainingszeitraum zu empfehlen.

## 4. Einleitung

### 4.1. Anatomie des olfaktorischen Systems

Die Riechschleimhaut ist am hinteren Nasendach in der Regio olfactoria lokalisiert, diese umfasst die obere Nasenmuschel (Concha nasalis superior), die Nasenkuppel sowie die oberen Anteile des Nasenseptums. Die Ausdehnung dieser Region ist nicht sicher zu bestimmen, beispielsweise schätzten Moran et al. die Fläche auf 1-2cm<sup>2</sup> (Moran et al. 1982). Eine genaue Flächenausdehnung zu bestimmen ist aufgrund von dazwischenliegenden Anteilen von respiratorischem Epithel allerdings schwierig, es sind keine klaren Grenzen zwischen beiden Epithelien darzustellen (Leopold et al. 2000). Das respiratorische Epithel ist histologisch klar von der Riechschleimhaut abzugrenzen: hierbei handelt es sich um Flimmerepithel, welches die unteren beiden Nasenmuscheln bedeckt und für die „Erwärmung, Anfeuchtung und Reinigung der Atemluft“ (Speckmann et al. 2008) sorgt. Die Lage der verschiedenen Epithelien – die respiratorische Schleimhaut auf den unteren Nasenmuscheln und die Riechschleimhaut im oberen Nasenanteil – deutet bereits an, dass bei normaler Atmung nur wenig Luft und damit auch Duftstoffe bis zur Riechschleimhaut gelangen. Dies sind laut Studien nur etwa 10% (Hornung 2006), durch verstärktes Nasenatmen, sogenanntes Schnüffeln, kann dieser Anteil erhöht werden (Silbernagl und Despopoulos 2006).

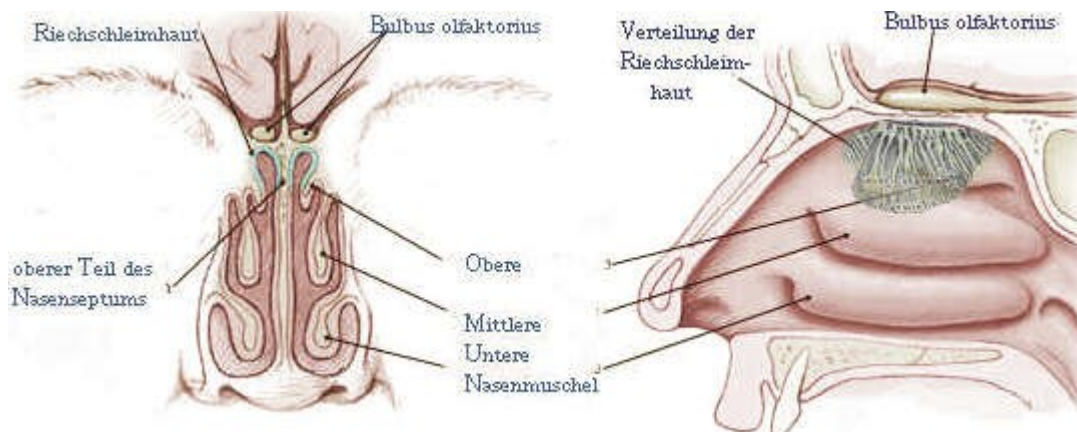


Abb. 4.1: Aufbau der Nasenhöhle mit Riechschleimhaut (<http://www.neuro24.de/bilder1/riechschleimh.jpg>)

Die Riechschleimhaut besteht aus einem mehrreihigen Flimmerepithel, welches aus Riechzellen (olfaktorische Rezeptorneurone = ORN), Stützzellen und Basalzellen sowie Mikrovillizellen aufgebaut ist (Speckmann et al. 2008). Die Ausführungsgänge der Glandulae olfactoriae, auch Bowman-Drüsen genannt, münden in der Lamina propria. Die Stützzellen tragen Mikrovilli an der Oberfläche und können so Haftkomplexe mit den Riechzellen ausbilden. Die Basalzellen teilen sich lebenslang und dienen dem



Ersatz von Stützzellen und Riechzellen (Lüllmann-Rauch 2006). Daraus lässt sich schließen, dass die Riechzellen als Teil des zentralen Nervensystems eine Regenerationsfähigkeit besitzen. Die Lebensdauer einer Riechzelle beträgt einige Monate, auch nach Schädigungen werden die Zellen durch Basalzellen ersetzt (Lüllmann-Rauch 2006, Albrecht und Wiesmann 2006). Die Regenerationsfähigkeit der Riechzellen nimmt allerdings mit dem Alter ab (Nakamura et al. 1998). Die Riechzellen, im Folgenden ORN abgekürzt, sind primäre Sinneszellen. Es handelt sich um bipolare Neuronen, deren apikales Ende zu einem zur Epitheloberfläche ziehenden Dendriten ausläuft. Dieser Fortsatz trägt einen verdickten Kolben am Ende, von welchem ca. 5-20 unbewegliche Zilien entspringen und in den auf dem Epithel liegenden Riechschleim ragen. Dieser wird von den Glandulae olfactoriae gebildet und dient der Lösung und Bindung von Geruchsmolekülen sowie dem Transport zu den Zilien der ORN. Am basalen Ende der Riechzellen befindet sich ein Axon. (Speckmann et al. 2008) Dieses Axon verläuft zusammen mit einigen hundert bis tausend Axonen (Speckmann et al. 2008) benachbarter ORN als sogenannte Fila olfactoria. Die Gesamtheit der Fila olfactoria wird als N. olfactorius bezeichnet. Diese Fila, welche auch als erster Hirnnerv zusammengefasst werden, ziehen durch die Lamina cribrosa des Os ethmoidale zum Bulbus olfactorius. Dieser liegt in der Fossa olfactoria der Lamina cribrosa und ist mit dem kontralateralen Bulbus olfactorius über die vordere Kommissur verbunden (Albrecht und Wiesmann 2006). Dort bilden die olfaktorischen Axone Synapsen mit den Mitralzellen aus, wobei mehrere tausend Axone auf nur eine Mitralzelle projizieren. Es konnte gezeigt werden, dass die ORN, welche auf eine Mitralzelle projizieren, den gleichen Duftstoffrezeptor exprimieren (Speckmann et al. 2008) und damit für denselben Duftstoff sensibel sind. Durch diese Konvergenz stellt sich im Bulbus olfactorius eine chemotope Organisation dar (Buck 2005, Gottfried 2006). Der Bereich, in dem die Synapsen zwischen den Axonen der ORN und den Dendriten der Mitralzellen ausgebildet werden, wird auch Glomerulus genannt (Firestein 2001). Des Weiteren projizieren die Axone der ORN auf Büschelzellen, auch Pinselzellen genannt (Gottfried 2006). Diese werden mit den Mitralzellen durch die ebenfalls im Bulbus olfactorius befindlichen Interneurone (Körnerzellen und periglomeruläre Zellen) verbunden (Mori et al. 1999, Silbernagl und Despopoulos 2006). Die periglomerulären und Körnerzellen hemmen Mitral- und Pinselzellen, während die Mitralzellen auf periglomeruläre Zellen und Körnerzellen erregend wirken (Silbernagl und Despopoulos 2006). Durch diese Verschaltung sowie die Hemmung der periglomerulären Zellen und Körnerzellen durch den primären olfaktorischen Kortex werden Kontrastierung – also Selbst- und Umfeldhemmung – und Disinhibierung ermöglicht (Silbernagl und Despopoulos 2006).

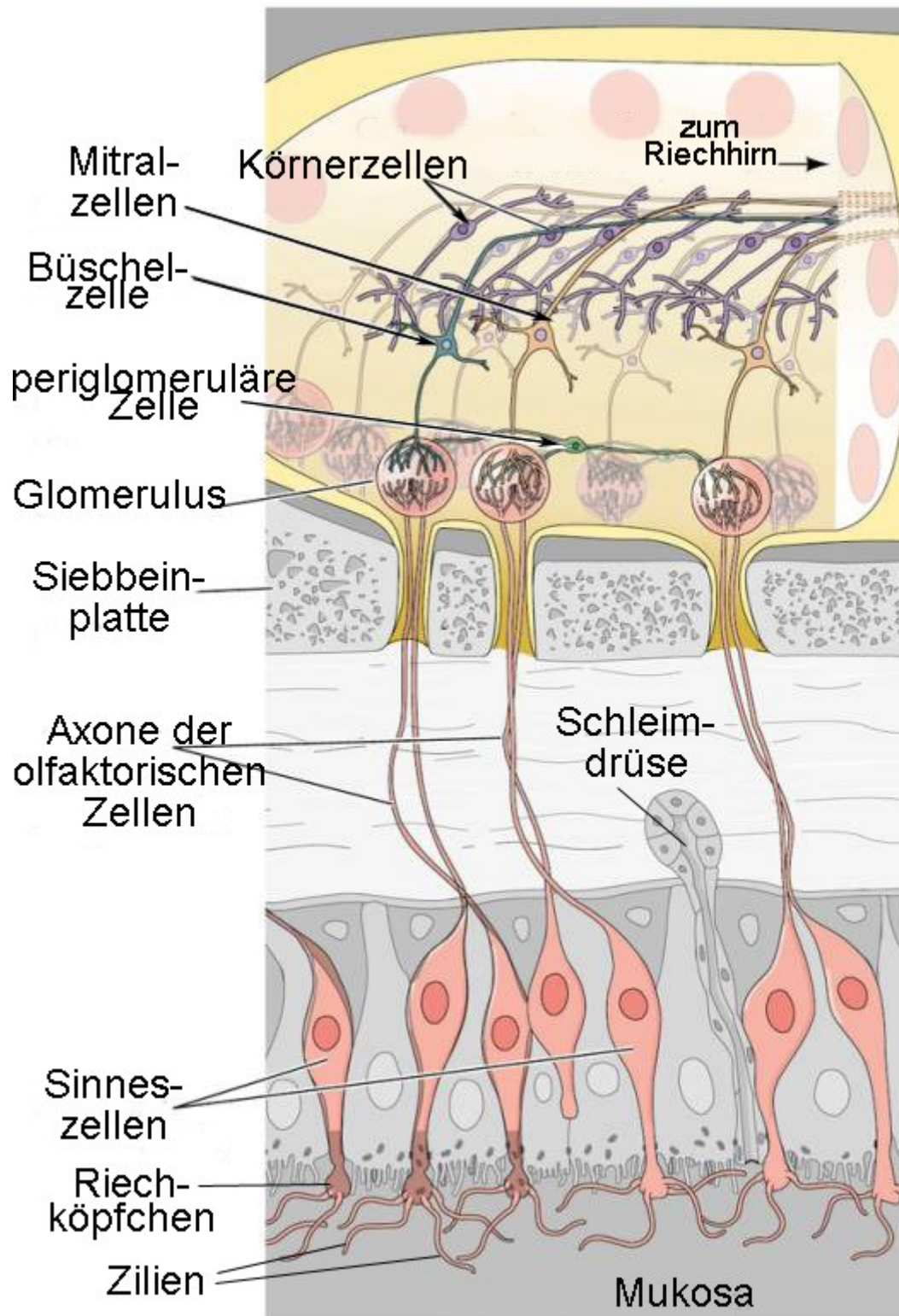


Abb. 4.2: Verschaltung der Riechbahn (<http://user.medunigraz.at/helmut.hinghofer-szalkay/olfaction.jpg>)

Vom Bulbus olfactorius aus ziehen die Axone der Mitral- und Büschelzellen als Tractus olfactorius weiter zum primären olfaktorischen Kortex (Albrecht und Wiesmann 2006). Hierzu werden folgende Areale gezählt: der Nucleus olfactorius anterior, der entorhinale Kortex, der piriforme Kortex, die Amygdala

sowie das Tuberculum olfactorium (Speckmann et al. 2008). Einerseits sind diese Gebiete mit dem Bulbus olfactorius sowie untereinander verschaltet (Gottfried 2006), andererseits existieren von ihnen weitere Verschaltungen zu den sekundären olfaktorischen Arealen. Hierunter versteht man den Hypothalamus, den Thalamus, den Hippocampus, die Insula und den orbitofrontalen Kortex (Albrecht und Wiesmann 2006). Aus diesen Verschaltungen ergibt sich die bewusste Wahrnehmung von Duftstoffen sowie über das limbische System die emotionale Komponente und die Erinnerung, welche der Mensch mit bestimmten Gerüchen verbindet.

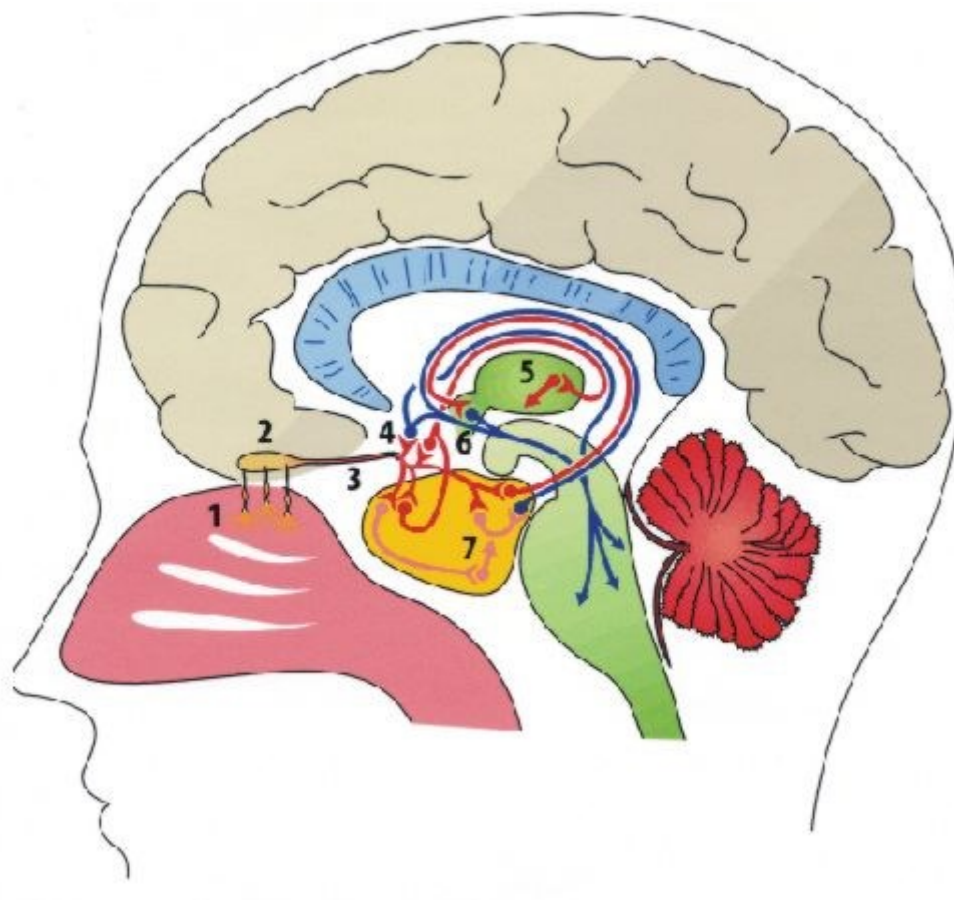


Abb. 4.3: Riechbahn. 1= Riechepithel, 2 = Bulbus olfactorius, 3 = Tractus olfactorius, 4 = piriformer Kortex, 5 = Thalamus, 6 = Hypothalamus, 7 = Hippocampus (Schmidt + Thews (1997) Physiologie des Menschen)

Zusätzlich existiert das sogenannte trigeminale System. Dieses beruht auf freien Nervenendigungen des N. trigeminus in der Nasenschleimhaut, wodurch neben der Nozizeption besonders stechende Gerüche wie beispielsweise Chlor oder Ammoniak wahrgenommen werden (Speckmann et al. 2008). Aber auch andere Mischreizstoffe können über dieses System wahrgenommen werden, hierfür ist allerdings eine höhere Konzentration nötig als im olfaktorischen System. Die Mechanismen der Signaltransduktion des trigeminalen Systems sind bisher unbekannt. Es konnte allerdings eine Verbindung zwischen olfak-

torischem und trigeminalem System nachgewiesen werden: Duftstoffe beider Systeme aktivieren teilweise dieselben Hirnareale, nämlich den Insellappen, den mittleren frontalen Kortex sowie das supplementär motorische Areal (Frasnelli und Hummel 2007).

## 4.2. Physiologie des Riechens

Geruchswahrnehmungen gelangen entweder orthonasal - d.h. durch die Nase - oder retronasal - d.h. durch den Mund - zum Riechepithel. Die Duftstoffe werden zunächst in der von den Glandulae olfactoriae produzierten Schleimschicht gelöst und binden dort an sogenannte odorant binding proteins (OBP) (Albrecht und Wiesmann 2006). Die Funktion dieser Proteine ist noch nicht abschließend geklärt. So gibt es einerseits die Hypothese, dass die OBPs die Duftstoffe zu den Rezeptoren der olfaktorischen Neurone transportieren (Tegoni et al. 2000, Pevsner und Snyder 1990), andererseits könnten die OBPs auch nur zum Schutz der Übersättigung von Rezeptoren bei hohen Duftstoffkonzentrationen dienen (Tegoni et al. 2000, Burchell 1991) oder am Schutz der Nasenschleimhaut vor Verletzungen beteiligt sein (Tegoni et al. 2000).

Bei den olfaktorischen Rezeptoren handelt es sich um G-Protein gekoppelte Rezeptoren. Beim Menschen existiert eine Gruppe von ca. 1000 Genen, welche für Duftstoffrezeptoren codieren, wovon allerdings 65% Pseudogene darstellen. Dies könnte auf eine Abnahme der Bedeutung des Riechsinnes im Lauf der Evolution hindeuten, denn die Pseudogene exprimieren kein funktionelles Rezeptorprotein (Speckmann et al. 2008). Laut Studien existieren insgesamt zwischen 300-400 funktionelle Gene (Niimura und Nei 2003, Malnic et al. 2004). Ein ORN exprimiert jeweils nur einen oder wenige Rezeptoren, an die mehrere Duftstoffe mit unterschiedlicher Affinität binden können (Araneda et al. 2000, Zhao und Firestein 1999). Ein Duftstoff kann demnach an mehrere Rezeptoren binden und dadurch ein spezifisches Muster an ORN aktivieren, wodurch sich die Vielfalt der verschiedenen Geruchswahrnehmungen erklären lässt.

Bindet nun ein Duftstoff an ein olfaktorisches Rezeptorneuron, wird eine spezifische Signalkaskade ausgelöst. Die Rezeptoren sind an ein intrazellulär liegendes stimulierendes G-Protein gekoppelt, das sogenannte  $G_{olf}$ , welches eine Adenylatcyclase aktiviert (Jones und Reed 1989). Diese Adenylatcyclase synthetisiert unter Verbrauch von ATP (Adenosintriphosphat) den Botenstoff cAMP (cyclisches Adenosinmonophosphat) (Restrepo et al. 1996), durch dessen Bindung an einen Ionenkanal in der Zellmembran wird dieser aktiviert (Firestein und Zufall 1994, Eichenstein et al. 2005). Hierdurch kommt es zum  $Na^+$ - und  $Ca^{2+}$ -Einstrom in die Zelle und damit zur Depolarisation (Restrepo et al. 1993). Das auf diese Weise ausgelöste Aktionspotential wird anschließend über das Axon bis ins ZNS fortgeleitet. Der bei

Tieren beteiligte second messenger  $IP_3$  (Inositoltriphosphat) scheint nach bisherigen Erkenntnissen beim Menschen keine Rolle zu spielen. Die Signale können innerhalb der Signalkaskade verstärkt werden, sodass auch geringere Duftstoffkonzentrationen zur Auslösung von Aktionspotentialen führen können (Albrecht und Wiesmann 2006).

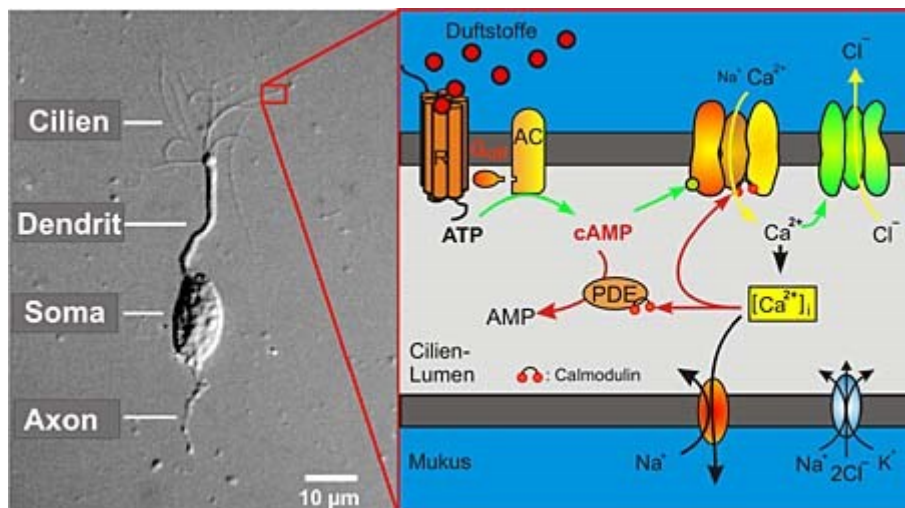


Abb. 4.4: Signaltransduktion des olfaktorischen Systems ([www.uni-heidelberg.de/presse/ruca/ruca08-2/06216/tau04.jpg](http://www.uni-heidelberg.de/presse/ruca/ruca08-2/06216/tau04.jpg))

### 4.3. Allgemeines

Der Riechsinn gehört zusammen mit dem Schmecksinn zu den ältesten Sinnen des Menschen, er hat aber im Laufe der Evolution an Bedeutung verloren. So gibt es beim Menschen etwa 1000 Gene, die für Duftstoffrezeptoren codieren, hiervon sind allerdings 65% Pseudogene (Speckmann et al. 2008). Im Vergleich dazu ist die Anzahl der Pseudogene bei Tieren, wo der Riechsinn eine größere Rolle spielt, deutlich niedriger: bei einer vergleichbaren Anzahl an Genen haben Mäuse nur etwa 20% Pseudogene, bei Affen wurden 28-35% Pseudogene nachgewiesen (Gilad et al. 2003). Der Riechsinn wird im Allgemeinen eher unterschätzt, er spielt jedoch im alltäglichen Leben eine überaus wichtige Rolle. So fällt oftmals erst bei einer Erkältung auf, wie sehr der Verlust von Riech- und Schmecksinn die Lebensqualität des Menschen beeinträchtigen kann (Croy et al. 2014, Smeets et al. 2009, Frasnelli und Hummel 2004, Miwa et al. 2001). So kommt es bei sinusalen Infektionen ebenso wie bei Kontakt mit Toxinen oder Traumata durch eine partielle Zerstörung des Riechepithels – genauer gesagt der olfaktorischen Rezeptorneuronen – zu einer verminderten Wahrnehmung von Duftstoffen (Schwob 2002), was sich bei den betroffenen Patienten auch durch den zeitgleich beeinträchtigten Schmecksinn (Gudziol et al. 2007) in Appetitlosigkeit und anschließendem Gewichtsverlust äußert. Das außergewöhnliche Merkmal des Riechsinnes ist allerdings, dass dieser Verlust nur temporär vorliegt und eine Regenerationsfähigkeit der Riechsinneszellen besteht, welche in dieser Form einzigartig ist. So vermutete Schultz schon 1960,

dass sich die Riechzellen regenerieren können, nachdem bei Affen zunächst das Riechepithel durch die Gabe von Zinksulfat zerstört wurde und nach drei bis vier Monaten eine Wiederherstellung zu beobachten war (Schultz 1960). Auch für Moulton gab es schon früh Hinweise, dass eine ständige Zellerneuerung im Riechepithel stattfindet und sowohl Basal- als auch Rezeptorzellen ersetzt werden können (Moulton 1974). In jüngeren Studien konnte ebenfalls gezeigt werden, dass eine Regeneration von primären olfaktorischen Neuronen (ORN) aus Stammzellen stattfindet (Albers und Marder 2008). Hierbei scheint es eine Balance zwischen neu gebildeten und untergegangenen ORN zu geben, sodass stets eine stabile Anzahl dieser Zellen vorhanden ist (Bermingham-McDonogh und Reh 2011). Die Regeneration erfolgt laut dieser Studie aus zwei verschiedenen Arten von Basalzellen, welche die meisten Zelltypen des sensorischen Epithels hervorbringen können und damit ähnlich den Stammzellen agieren (Bermingham-McDonogh und Reh 2011).

Im normalen Leben wird der Riechsinn subjektiv als ein eher untergeordneter Sinn wahrgenommen, er spielt aber dennoch eine nicht zu unterschätzende Rolle. So wird der Mensch durch den Riechsinn beispielsweise vor Brandgeruch oder verdorbenen Nahrungsmitteln gewarnt (Knecht et al. 1999, Welge-Lüssen 2005) und Menschen mit eingeschränktem Riechvermögen werden in dieser Hinsicht häufiger geschädigt (Santos et al. 2004). Sogar körperliche Funktionen wie die Herzfrequenz können von Gerüchen beeinflusst werden (Alaoui-Ismaili et al. 1997) ebenso wie die Atmung (Gudziol et al. 2006). Psychisch gesehen kann der Verlust des Riechsinn über die verminderte Lebensqualität sowie über eine Einschränkung in der Ausübung normaler Aktivitäten des täglichen Lebens zu Depressionen führen (Deems et al. 1991, Temmel et al. 2002, Seo et al. 2009).

Andere Patienten beklagten ein vermindertes Sauberkeitsgefühl, da sie ihren Eigengeruch nicht mehr ausreichend wahrnehmen konnten (Temmel et al. 2002).

Ein weiterer Einflussfaktor auf das Riechvermögen scheint auch das Körpergewicht der Patienten zu sein: Skrandies und Zschieschang konnten eine Verknüpfung zwischen einem erhöhten Body-Mass-Index (BMI) und einer verminderten Sensitivität im Bezug auf den Riech- und Schmecksinn herausarbeiten (Skrandies und Zschieschang 2015). Parallel dazu konnten Hanci und Altun eine statistisch signifikante höhere Sensitivität für den Riech- und Schmecksinn im Hungerzustand und eine verminderte Sensitivität im gesättigten Zustand nachweisen (Hanci und Altun 2015).

Des Weiteren beeinflusst der Riechsinn auch die Partnerwahl. So wurde in verschiedenen Studien gezeigt, dass Frauen ihren Partner je nach aktuellem Hormonstatus u.a. nach dem Geruch auswählen, dieser Geruch steht dabei in Zusammenhang mit der Klasse der Haupthistokompatibilitätskomplexe (MHC-Komplexe) (Wedekind et al. 1995, Ober et al. 1997). Hierbei bevorzugten die Probandinnen Männer mit einem anderen MHC-Komplex als den, über den sie selbst verfügten (Wedekind et al. 1995,



Ober et al. 1997). Auch Milinski et al. konnten zeigen, dass Menschen die MHC-Peptide des eigenen Körpergeruchs wahrnehmen und als zu sich selbst zugehörig erkennen können (Milinski et al. 2013).

Bei Frauen konnte eine Synchronisation ihres Menstruationszyklus nachgewiesen werden, wenn sie mit anderen Frauen in einer Gemeinschaft zusammen leben oder entsprechend häufig miteinander interagieren (McClintock 1971, Weller und Weller 1997). Auch steht die Ovulation unter dem Einfluss von menschlichen Pheromonen: ein Pheromon, welches vor der Ovulation produziert wird, verkürzt den Zeitpunkt bis zur Ovulation sowie den Menstruationszyklus insgesamt, ein anderes zum Zeitpunkt der Ovulation produziertes Pheromon verlängert den Zyklus (Stern und McClintock 1998, Weller 1998).

Der Riechsinn spielt ebenfalls eine bedeutende Rolle in der Beziehung zwischen Mutter und Kind. Schaal et al. fanden heraus, dass sowohl die Mutter als auch das Neugeborene den jeweils anderen unter den Geruchspuren von anderen Müttern und Neugeborenen erkannten (Schaal et al. 1980). Macfarlane erzielte ebenfalls das Ergebnis, dass Neugeborene ihre Mutter am Geruch erkennen können (Macfarlane 1975). Auch bei Müttern konnte ein Wiedererkennen des eigenen Neugeborenen durch den Geruch festgestellt werden (Porter et al. 1983).

#### **4.4. Strukturelle Veränderungen (neuronale Plastizität) durch bestimmte Einflussfaktoren**

Es ist mittlerweile bekannt, dass eine verstärkte Ausübung bestimmter Aktivitäten mit einer Veränderung verwandter Hirnareale einhergeht bzw. dass eine verminderte oder nicht vorhandene Nutzung bestimmter Sinnesmodalitäten durch einen anderen Sinn zumindest teilweise kompensiert werden kann, welches sich auch strukturell mittels voxelbasierter Morphometrie nachweisen lässt. Beispielsweise verfügen Sehbehinderte im Vergleich zu normal Sehenden über eine deutlich reduzierte graue und weiße Substanz in den spezifischen Seharealen, wobei der Verlust der weißen Substanz mit der Dauer der Blindheit und dem Alter bei Erblinden korreliert (Pan et al. 2007, Noppeney et al. 2005). Kompensatorisch wiesen Blinde keine besseren Fähigkeiten im Riechen oder Schmecken auf im Vergleich zu nicht Sehbehinderten (Smith et al. 1993, Luers et al. 2013), allerdings zeigte sich eine verbesserte sensorische Aktivität. Auch bei gehörlosen Patienten zeigten sich in der voxelbasierten Morphometrie deutliche anatomische Veränderungen in auditorischen Hirngebieten verglichen mit hörenden Kontrollprobanden (Shibata 2007). Professionelle Musiker, die ihre motorischen und auditorischen Fähigkeiten durch das Spielen von Instrumenten trainierten, wiesen im Vergleich zu Amateurmusikern und Nichtmusikern ein größeres Volumen der grauen Substanz beispielsweise im motorischen Kortex auf (Gaser und Schlaug 2003).

Auch für den Riechsinn sind solche strukturellen Hirnveränderungen besonders in bestimmten Berufsgruppen untersucht worden, in denen das Riechvermögen eine essentielle Bedeutung zur Ausübung des Berufes hat. So sind beispielsweise Köche, Bäcker, Parfumeure oder auch Winzer auf einen gut funktionierenden Riechsinn angewiesen. Bei Menschen aus diesen Berufsgruppen liegen Studien vor, in denen im Vergleich zu ungeübten Kontrollprobanden ein besseres Riechvermögen oder eine Volumenzunahme olfaktorischer Gebiete im Gehirn nachgewiesen werden konnten. So kam es bei Parfümeuren zu strukturellen Veränderungen olfaktorischer Areale (Delon-Martin et al. 2013, Plailly et al. 2012), außerdem konnten Plailly et al. eine Aktivierung dieser olfaktorischen Areale bei dem alleinigen Denken an bestimmte Gerüche aufzeigen (Plailly et al. 2012). Winzer wiesen in einer Studie von Bende und Nordin eine bessere Diskriminations- und Identifikationsfähigkeit als Kontrollprobanden auf (Bende und Nordin 1997) und konnten weinrelevante Gerüche besser erkennen als Ungeübte (Parr et al. 2002). Auch in einer Studie von Marino-Sanchez et al. zeigten Winzer ein besseres Abschneiden im Identifikationstest und nahmen die dargebotenen Duftstoffe intensiver wahr als die Probanden der Kontrollgruppe (Marino-Sanchez et al. 2010).

Diese Beispiele zeigen, dass der Gebrauch unserer Sinne direkt mit Veränderungen der Hirnstruktur einhergeht. Bezogen auf den Riechsinn liegen hier vor allem Studien zu Anosmikern bzw. Hyposmikern und Parosmikern vor. Mueller et al. wiesen bei Parosmikern sowie bei Patienten, die ihren Riechsinn nach einer Infektion oder durch ein traumatisches Ereignis verloren hatten, eine Volumenreduktion des Bulbus olfactorius nach (Mueller et al. 2005). Diese Ergebnisse konnten in Studien von Rombaux et al. bestätigt werden (Rombaux et al. 2006a, Rombaux et al. 2006b), außerdem zeigte sich, dass bei den Patienten besonders das retronasale Riechen beeinträchtigt war (Rombaux et al. 2006b). Des Weiteren konnte beispielsweise bei Anosmikern mittels voxelbasierter Morphometrie ein Verlust grauer Substanz in olfaktorischen Arealen aufgezeigt werden (Bitter et al. 2010).

Andere Studien bauen auf diesen Erkenntnissen auf und untersuchen, ob diese strukturellen Veränderungen reversibel sind. So konnte bei Patienten mit gestörter Riechfunktion eine statistisch signifikante Verbesserung des Riechvermögens durch gezieltes Riechtraining sowie durch zusätzliche Kortikoidtherapie erzielt werden (Fleiner et al. 2012). Auch wurde eine Volumenzunahme des Bulbus olfactorius bei Patienten mit chronischer Sinusitis nach Therapie mit Kortikoiden beobachtet (Gudziol et al. 2009). Konstantinidis et al. zeigten, dass gezieltes Riechtraining bei Patienten mit posttraumatischer und postinfektiöser Riechstörung das Riechvermögen positiv beeinflusst, wobei Patienten mit posttraumatisch bedingter Einschränkung des Riechsinnes mehr profitieren konnten (Konstantinidis et al. 2013). Zusätzlich konnte bei Patienten mit postentzündlichem Riechverlust eine Verbesserung des Riechvermögens durch Riechtraining nachgewiesen werden, die umso größer war, je früher das Riechtraining begonnen wurde (Damm et al. 2014). Auch bei Parkinsonpatienten ergab sich nach einem mehrwöchigem



Riechtraining ein verbessertes Riechvermögen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Riechtraining (Haehner et al. 2013).

Aus diesen Ergebnissen lässt sich demnach schließen, dass ein beeinträchtigtes Riechvermögen durchaus nicht irreversibel ist und sich durch spezifische Therapien einerseits sowie gezieltes Riechtraining andererseits verbessern lässt. Es kommt nun die Frage auf, ob sich auch ein intakter Riechsinn noch trainieren lässt. Hierzu zeigten Dalton et al., dass sich nach mehrmaligen Tests die Sensitivität gegenüber Benzaldehyd sowie Citralva – einem strukturell nicht verwandten Duftstoff – bei Frauen mehr als bei Männern erhöhte (Dalton et al. 2002). Auch Wang et al. konnten nach Riechtraing eine signifikante Verbesserung der Riechschwelle – also eine erhöhte Sensitivität – gegenüber dem Duftstoff Androstenon nachweisen, gegenüber dem Duftstoff Amylacetat konnte hingegen keine Veränderung des Riechvermögens gezeigt werden (Wang et al. 2004).

#### **4.5. Riechtests**

Grundlage all dieser Studien sind neben bildgebenden Verfahren wie MRT oder CT Riechtests, in denen das Riechvermögen objektiv oder subjektiv quantifiziert werden kann. Bei objektiven Tests wie der objektiven Olfaktometrie werden durch die Applikation von Duftstoffen olfaktorisch evozierte Potentiale (OEP) abgeleitet, dies erfordert jedoch einen hohen apparativen Aufwand (Hummel et al. 2000). Aus diesem Grund kommen meist subjektive Testverfahren zur Anwendung. Bei diesen subjektiven, psychophysischen Riechtests ist die Mithilfe des Probanden notwendig, somit sind solche Messungen anfälliger für Fehler. Zusätzlich existieren sogenannte Screeningtests, die hauptsächlich die Identifikationsfähigkeit prüfen. Im Folgenden sollen einige ausgewählte ausführliche psychophysische Riechtests näher vorgestellt werden.

##### University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)

Der UPSIT wurde 1984 von Doty et al. entwickelt (Doty et al. 1984) und testet die Fähigkeit der Probanden, Geruchsstoffe zu identifizieren. Die Duftstoffe befinden sich in Mikrokapseln und werden durch die Testpersonen durch Übermalen des Testfeldes mittels Bleistift freigesetzt (Scratch-and-Sniff-Test) (Eibenstein et al. 2005). Die Probanden müssen sich nun nach dem Schnüffeln für eine der vier vorgegebenen Antwortmöglichkeiten ähnlich dem Multiple Choice-Prinzip entscheiden, auch wenn überhaupt kein Geruch wahrgenommen wird. Insgesamt müssen 40 Duftstoffe zugeordnet werden, eine zeitliche Begrenzung liegt nicht vor. Die richtig identifizierten Duftstoffe werden als Punktzahl addiert, hieraus ergibt sich bei 35-40 Punkten eine Normosmie, bei 19-34 Punkten eine Hyposmie sowie bei 6-18 Punkten eine totale Anosmie. Werden weniger als sechs Punkte erzielt, spricht dies für eine Simulation. Vor-

teilhaft ist die schnelle sowie selbstständige Durchführbarkeit innerhalb weniger Minuten, allerdings wird ausschließlich die Identifikation geprüft. Außerdem existieren je nach Region verschiedene Unterformen des Tests, da in der ursprünglichen Version vor allem Duftstoffe aus dem nordamerikanischen Kulturkreis wie beispielsweise Erdnussbutter geprüft werden. Der UPSIT ist der in Nordamerika am häufigsten verwendete Riechtest und verfügt über eine hohe Test-Retest-Reliabilität (Doty et al. 1995).

#### Conneticut Chemosensory Clinical Research Center-Test (CCCRC-Test)

Dieser Riechtest wurde von Cain et al. entwickelt und 1988 vorgestellt (Cain et al. 1988). Der CCCRC-Test besteht aus einem Identifikationstest und einem Schwellentest, welcher mit n-Butanol durchgeführt wird. Beim Schwellentest werden dem Probanden jeweils eine Glasflasche mit Wasser sowie eine Flasche mit verdünntem Butanol dargeboten, es soll die Flasche mit Butanol erkannt werden. Erkennt dies der Proband nicht, wird eine höhere Butanolkonzentration ausgewählt. Dies geschieht so lange, bis eine Konzentrationsstufe fünfmal hintereinander richtig erkannt wird (Veyseller et al. 2013). Im Identifikationstest erhält der Proband insgesamt zehn Duftstoffe in einem undurchsichtigen Gefäß und soll diese Duftstoffe einer Liste aus vorgegebenen Duftstoffen zuordnen. Auch das trigeminale System wird bei diesem Identifikationstest überprüft (Toledano et al. 2007). Abschließend werden die Punkte aus beiden Tests zusammengefasst und ergeben das Gesamtergebnis.

#### T&T Olfaktometer Test

Der von Toyota und Takagi (Kondo et al. 1998) entwickelte Test prüft die Wahrnehmungs- und Erkennungsschwelle von fünf verschiedenen gelösten Duftstoffen. Diese werden dem Probanden auf von Duftstoff benetzte Papierstreifen in aufsteigender Konzentration angeboten. Zum einen wird die Konzentration notiert, bei der der Proband den Duftstoff zum ersten Mal wahrnimmt (Wahrnehmungsschwelle), zum anderen die Konzentration, bei der der Duftstoff erkannt wird (Erkennungsschwelle). Hierbei stehen keine Auswahlmöglichkeiten zur Verfügung (Doty et al. 1994).

#### Sniffin' Sticks Test

Der Sniffin' Sticks Test prüft neben der Identifikation auch die Diskrimination sowie die Riechschwelle (Kobal et al. 1996). Dieser in der durchgeführten Studie angewandte Test wird hier nicht näher beschrieben, sondern im Kapitel „Material und Methoden“ ausführlich erläutert.

## 5. Ziele der Arbeit

Ziel der durchgeführten Studie war es herauszufinden, ob der Riechsinn bei gesunden Probanden durch intensives zweiwöchiges Riechtraining verbessert werden kann. Hierbei wurde zum einen ein höherer SDI-Score im Sniffin' Sticks Test und zum anderen eine Zunahme des Volumens des Bulbus olfactorius erwartet, ebenso wie eine Veränderung der grauen und weißen Substanz in den Riecharealen des ZNS bei der voxelbasierten Morphometrie.

Grundlage für diese Annahmen waren vorangehende Studien, in denen Hyposmiker untersucht worden waren. Bei diesen Patienten hatte ein mehrwöchiges Riechtraining einen positiven Einfluss auf das Riechvermögen, was sich in einer höheren Punktzahl im Sniffin' Sticks Test darstellte (Hummel et al. 2009). In anderen Studien zeigte sich als Zeichen der neuronalen Plastizität – welche in der hier vorliegenden Dissertation ebenfalls angenommen wird – ein zunehmendes Bulbusvolumen nach Therapie einer chronischen Sinusitis (Gudziol et al. 2009) oder eine Veränderung der grauen und weißen Hirnsubstanz bei Hyposmikern, Anosmikern und Parosmikern (Bitter et al. 2010a, Bitter et al. 2010b, Bitter et al. 2011).

Ein solch positiver Einfluss des Riechtrainings auf das Riechvermögen konnte bisher nur bei Patienten mit gestörter Riechfunktion nachgewiesen werden. Die in der hier durchgeführten Studie teilnehmenden Probanden unterscheiden sich in dem wesentlichen Punkt von den vorangegangenen Studien, dass sie normalriechende Probanden sind. Hierzu wurden bislang keine Studien veröffentlicht, insbesondere die gemeinschaftliche Untersuchung funktioneller und morphologischer Veränderung nach einem Kurzzeit-Schnüffeltraining mit normalriechenden jungen Probanden ist bislang ohne Beispiel.

## 6. Material und Methoden

### 6.1. Probanden

Nachdem die Studie durch die Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena befürwortet wurde, wurden zunächst Probanden für die Trainingsgruppe rekrutiert. Sie erhielten eine ausführliche mündliche und schriftliche Information zur Erklärung der Studie. Die freiwillige Teilnahme wurde durch eine Einverständniserklärung schriftlich dokumentiert.

Als Aufwandsentschädigung erhielten die Probanden 15 Euro sowie die MRT-Bilder ihrer Untersuchung. Zudem wurde ihnen eine unterschriebene Kopie ihrer Einwilligungserklärung ausgehändigt.

Die 25 Probanden der Trainingsgruppe sollten zwischen 18 und 35 Jahren alt und Nichtraucher sein sowie nach eigener Wahrnehmung unter keiner Beeinträchtigung des Riechvermögens leiden. Zum Zeitpunkt des ersten Messtermins sollten keine akuten Atemwegsinfekte oder weiteren Erkrankungen vorliegen, die zu einer verstopften Nase führen (z.B. Heuschnupfen).

Ausschlusskriterien waren einerseits anamnestische Nasennebenhöhlen-Erkrankungen, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen sowie andererseits Fehlbildungen der Nase, die mit einer Beeinträchtigung des Riechvermögens assoziiert sind.

Desweiteren wurden Probanden von der Studie ausgeschlossen, bei denen Kontraindikationen für die MRT-Untersuchung oder eine Demenz vorlagen. Letztere wurde mithilfe des Mini-Mental-Status-Tests ausgeschlossen. Die Probanden mussten der deutschen Sprache mächtig sein, um genaue Angaben zu den Duftstoffen machen zu können, insbesondere während des Identifikationstests.

Insgesamt wurden 25 Probanden in die Trainingsgruppe eingeschlossen, davon waren 15 weiblich und 10 männlich. Das Durchschnittsalter betrug 24,56 Jahre.

Zusätzlich wurden 25 Probanden für die Kontrollgruppe rekrutiert. Dies erfolgte größtenteils über Ausgänge innerhalb der Stadt Jena.

Es galten die gleichen Kriterien wie bei der Trainingsgruppe (Alter 18-35 Jahre, Normalriechende nach Selbsteinschätzung, gute Nasenatmung, keine Atemwegsinfekte zum Zeitpunkt des ersten Messtermins, keine neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen, keine anamnestische Nasennebenhöhlen-Erkrankungen, keine Kontraindikationen für die MRT-Untersuchung, keine Demenz). Allerdings wurden auch Raucher in die Kontrollgruppe einbezogen.

Die Aufwandsentschädigung umfasste in dieser Gruppe 5 Euro zuzüglich der MRT-Aufnahmen.

Die Kontrollgruppe bestand aus 20 weiblichen sowie 5 männlichen Probanden. Dabei waren die Teilnehmer im Durchschnitt 23,92 Jahre alt. Hierbei ist anzumerken, dass dieselbe Kontrollgruppe wie in der zeitgleich laufenden Dissertation „Verbessert Schnüffeltraining an blanks das Riechvermögen von normal riechenden Probanden?“ von Mandy Ebert verwendet wurde.

## 6.2. Sniffin' Sticks Test

Der Sniffin' Sticks Test wurde 1995 von Kobal und Hummel entwickelt und ist ein Test, mit dem das Riechvermögen überprüft und quantifiziert werden kann (Kobal et al. 1996).

Die dabei verwendeten Riechstifte (Firma Burghart Messtechnik GmbH, Wedel) sind mit Duftstoffen befüllte Filzstifte, wobei der Duftstoff nach Abnehmen der Stiftkappe freigesetzt wird. Sie werden den Probanden ca. 2 cm vor der zu testenden Nasenseite dargeboten. Da der Test für jede Nasenseite einzeln, also mononasal durchgeführt wird, verschließt der Proband die andere Nasenseite mit Hilfe seines Fingers.

Der bei allen bis auf den Identifikationstest verblindete Proband wird bei jedem Stift mit dem Finger des Untersuchers am Kinn berührt und die Nummer des Stiftes des Triplets (1, 2 oder 3) wird angesagt, um den Probanden zum Schnüffeln aufzufordern.

15 Minuten vor Beginn des Tests durften die Probanden höchstens Wasser getrunken haben; Essen, Rauchen oder Kauen von Kaugummi waren innerhalb dieser 15 Minuten nicht erlaubt.

Der Riechtest besteht aus drei Einzeltests, die im Folgenden detailliert erläutert werden:

### Schwellentest:

Der Schwellentest dient der Bestimmung der Riechschwelle und wird mit n-Butanol durchgeführt. Der Test besteht aus 16 Triplets, wobei jeweils ein Stift eines Triplets mit Butanol befüllt ist, die zwei anderen mit Lösungsmittel; sie sind somit geruchsneutral. Die Butanolstifte sind mit roten Kappen gekennzeichnet, während die geruchsneutralen Stifte die Farben grün und blau tragen. Aufgrund dieser Farbcodierung trugen die Probanden während der Testung eine Schlafmaske. Die Butanol-Konzentration ist von Stift 1 zu Stift 16 abnehmend, d.h. der Stift mit der roten Nummer 1 enthält die höchste, der Stift mit der roten Nummer 16 die niedrigste Butanolkonzentration (Stift Nr. 1: 4% Butanol, Stift Nr. 16: 1,22 ppm Butanol).

Zu Beginn des Tests wird dem Probanden der Duftstoff Butanol in der stärksten Konzentration angeboten, damit er weiß, was er in den nächsten Minuten erkennen soll.

Nun wird dem Probanden mit verbundenen Augen für jede Nasenseite einzeln jeweils 1 Triplet dargeboten, wobei er den Butanolstift benennen soll. Anfangs wird ein Stift mit mittlerer Konzentration gewählt, z.B. der Stufe 8.

Die Reihenfolge, in der die Riechstifte eines Triplets angeboten werden ist zufällig gewählt und variiert von Triplet zu Triplet.

Erkennt der Proband den Duftstoff nicht, wird eine höhere Konzentration (z.B. Stufe 7) gewählt.

Sobald der Proband zweimal hintereinander die gleiche Verdünnungsstufe (z.B. Stufe 7) erkennt, ist der erste Wendepunkt erreicht. Als nächstes wird eine niedrigere Konzentration des Butanols angeboten (z.B. Stufe 8). Erkennt er diese Stufe zweimal hintereinander, wählt man die nächstniedrigere Konzentration (z.B. Stufe 9). Erkennt er die Stufe nur einmal, ist der nächste Wendepunkt erreicht.

Nun wird wiederum eine höhere Konzentration angeboten bis eine Verdünnungsstufe zweimal erkannt wird.

Die nächsten fünf Wendepunkte werden auf die gleiche Weise bestimmt (Abb. 6.1).

Verdünnungsstufe	1						
	2						
	3						
	4						X X
	5			X X		X X	-
	6	X X		-	-		X -
	7		X X	X -			
	8	-	X -				
	9						
	10	X -					
	11						
	12	-					
	13						
	14	-					
	15						
	16	-					

Abb. 6.1: beispielhaftes Vorgehen beim Schwellentest des Sniffin' Sticks Tests

X = richtig erkannt, - = nicht erkannt

Sind alle sieben Wendepunkte ermittelt, kann aus den letzten vier Wendepunkten durch Mittelung die Riechschwelle errechnet werden.

#### Diskriminationstest:

Der Diskriminationstest besteht ebenfalls aus 3x16 Riechstiften. Er wird genutzt, um die Unterscheidungsfähigkeit verschiedener Duftstoffe zu ermitteln.

Zwei Stifte eines Triplets enthalten jeweils den gleichen Duftstoff, der dritte einen anderen Duftstoff. Die letztgenannten Stifte tragen grüne Zahlen von 1-16, die Stifte mit der grünen Kappe sollen vom Probanden erkannt werden. Der Proband soll nun benennen, welcher der drei ihm angebotenen Stifte anders riecht. Dieser Test wird ebenfalls für jede Nasenseite einzeln bestimmt, die Probanden sind verblindet. Die Reihenfolge der dargebotenen Stifte variiert wiederum von Triplet zu Triplet.

Nachdem der Proband den Test durchlaufen hat, wird die Summe der richtig erkannten anders riechenden (= korrekt diskriminierten) Stifte als Diskriminationswert angegeben.

### Identifikationstest:

Der Identifikationstest besteht aus 16 Riechstiften, die jeweils mit verschiedenen Duftstoffen gefüllt und mit blauen Ziffern von 1-16 beschriftet sind. Er wird für jede Nasenseite einzeln bestimmt, eine Verblindung der Probanden findet nicht statt.

Der Proband erhält eine Liste mit vier möglichen Antworten, von denen er eine nach dem multiple choice-Prinzip dem jeweiligen Riechstift zuordnen soll.

Danach wird auch hier die Summe der richtig erkannten Stifte berechnet.

Zwischen den einzelnen Tests wurden Pausen von ca. 3 min eingelegt.

### SDI-Score:

Nachdem der Proband alle Tests bewältigt hat, wird der SDI-Score bestimmt. Dazu werden alle Einzelergebnisse summiert. Die maximal erreichbare Punktzahl liegt bei 48 Punkten.

Ist der ermittelte Wert  $<16$ , liegt eine Anosmie vor. Bei Werten zwischen 16-30 Punkten spricht man von einer Hyposmie, während ein SDI-Score von  $>29,5$  bei Männern sowie  $>30,5$  Punkten bei Frauen mit einer Normosmie einhergeht (Hummel et al. 2007).

In die Studie eingeschlossen wurden normalriechende Probanden, die auf mindestens einer Nasenseite einen SDI-Score  $\geq 26$  Punkte erreichten, d.h. Normosmiker und geringgradige Hyposmiker.

### Schwellentest Rose:

Zusätzlich zum konventionellen Sniffin' Sticks-Test wurde die Riechschwelle für Rose bestimmt, da einer der Riechstifte, den die Probanden der Trainingsgruppe erhielten, mit einem solchen Duftstoff (Phenylethylalkohol) befüllt war.

Der Schwellentest umfasst 16 Triplets, von denen jeweils ein Stift mit Phenylethylalkohol befüllt ist, die anderen beiden sind geruchsneutral. Die Stifte sind mit schwarzen Zahlen von 1-16 beschriftet, die Stifte mit roter Kappe müssen erkannt werden. Aus diesem Grund war auch bei diesem Test das Tragen einer Schlafmaske indiziert.

Die Bestimmung der Riechschwelle erfolgt analog zum oben erklärten Schwellentest für Butanol. Die Konzentrationen an Phenylethylalkohol waren analog zum Schwellentest für Butanol (Stift 1 mit der höchsten Konzentration 4% Phenylethylalkohol, Stift 16 mit der niedrigsten Konzentration 1,22 ppm Phenylethylalkohol).

### 6.3. Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Der Mini-Mental-Status-Test wurde von Folstein und Kollegen im Jahr 1975 entwickelt und ist ein Screening-Test zur Feststellung kognitiver Defizite (Folstein et al. 1975).

Er wurde bei allen Probanden der Trainingsgruppe und der Kontrollgruppe durchgeführt, um schwere kognitive Defizite der Versuchspersonen auszuschließen. Aufgrund der schnellen Durchführbarkeit innerhalb von etwa 10min ist er besonders gut im Rahmen von Studien geeignet.

Insgesamt werden zehn Teilbereiche geprüft und mit Punkten bewertet. Zu diesen Gebieten zählen zeitliche und räumliche Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechnen, Erinnern, Benennen von Gegenständen, Wiederholen eines vorgesprochenen Ausdrucks, Ausführen eines dreiteiligen Befehls, Reagieren auf eine schriftliche Aufforderung, Schreiben eines sinnvollen Satzes sowie Abzeichnen einer geometrischen Figur.

Durch Addition aller erreichten Punkte in den einzelnen Aufgaben können maximal 30 Punkte erreicht werden. Bei einer Punktzahl zwischen 27 und 30 Punkten gilt das Vorliegen einer Demenz als sehr unwahrscheinlich.

Der Durchschnittswert für Normalpersonen bei Folstein et al. lag bei 27,6 Punkten.

### 6.4. Riechtraining

Die Probanden der Trainingsgruppe erhielten am Ende des ersten Messtermins drei Riechstifte. Diese waren jeweils mit Butanol 4% (rot), Phenylethylalkohol 4% (Rosenduft, schwarz) sowie nur mit Lösungsmittel (blank, blau) befüllt.

In den folgenden 14 Tagen schnüffelten die Probanden binasal dreimal täglich für jeweils 20 Sekunden an jedem Riechstift. Dafür hielten sie die Stifte ca. 2 cm vor die Nase. Die Reihenfolge der Stifte wurde durch den Versuchsleiter randomisiert, hierzu wurden den sechs möglichen Kombinationen die Ziffern eines Würfels zugeteilt. Diese werden nachstehend aufgeführt:

- 1: rot, blau, schwarz
- 2: rot, schwarz, blau
- 3: schwarz, rot, blau
- 4: schwarz, blau, rot
- 5: blau, rot, schwarz
- 6: blau, schwarz, rot

Das Schnüffeln erfolgte morgens, mittags und abends und wurde durch den Versuchsleiter telefonisch akustisch kontrolliert. Der genaue Ablauf wird im Folgenden geschildert: Die Probanden klingelten den



Versuchsleiter dreimal täglich zu ihnen passenden Uhrzeiten auf dem Mobiltelefon an. Dabei wurde darauf geachtet, dass ein Abstand von mindestens vier Stunden zwischen den Telefonaten eingehalten wurde. Der Versuchsleiter rief die Probanden umgehend zurück, sodass für sie keine Kosten entstanden. Nun gab der Versuchsleiter die Farbe des ersten Stiftes durch, die direkt nach dem ersten Messtermin wie oben beschrieben für die kommenden 14 Tage randomisiert wurde. Der Proband führte daraufhin den genannten Stift unter die Nase und schnüffelte 20s so daran, dass das Schnüffeln deutlich hörbar mit dem Handy zum Versuchsleiter übertragen wurde. Dieses Prozedere wurde für die zwei anderen Riechstifte in derselben Art und Weise durchgeführt. Abschließend wurde sich auf eine passende Uhrzeit für das nächste Telefonat für beide Beteiligten geeinigt.

Zum zweiten Messtermin nach 14 Tagen wurden die Riechstifte wieder abgegeben.

Die Kontrollprobanden absolvierten kein Riechtraining, bei ihnen wurden lediglich an Tag 1 und Tag 15 ein Sniffin' Sticks Test und ein MRT des Kopfes durchgeführt.

### 6.5. MRT-Datensätze

An Tag 1 und Tag 15 erfolgten die MRT-Untersuchungen.

Die MRT-Bilder wurden an einem 3.0 Tesla Scanner (Magnetom TrioTim, Siemens, Erlangen, Deutschland) gewonnen. Es wurde das sogenannte Pansinus-Programm gefahren, welches folgende Sequenzen umfasst: Localizer, MP-RAGE, ep2d\_block\_TR3000\_755\_Measure\_HighRes, CISS 0.4 iso, ep2d\_diff\_70D\_2.2iso\_iPat2, DTI - ep2d\_diff\_70D\_2.5iso.

Die Gesamtdauer der Messung betrug 43,52 min.

Die Datensätze wurden von Radiologen der Universität Jena beurteilt, um auf eventuell vorliegende morphologische Veränderungen des Gehirns aufmerksam zu werden, die den Versuchspersonen auf Wunsch mitgeteilt wurden.

### 6.6. Bulbusvolumetrie

Für die Bulbusvolumetrie wurde das Programm Avizo fire - 7.1 verwendet, welches auf einem Computer im Konferenzraum der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde bereitgestellt wurde. Das Programm stammt von der Firma FEI Visualization Sciences Group, Düsseldorf (Adresse der deutschen Vertretung).

Anfangs wurde die CISS-Sequenz der T2-gewichteten MRT-Datensätze ausgewählt und die Probandendaten in das Programm hochgeladen. Im Anschluss daran wurde mit Hilfe des Avizo-Programms

die Auflösung der Bilder erhöht, um eine präzisere Darstellung zu erhalten und dadurch eine exaktere Segmentierung zu ermöglichen.

Es folgte die Segmentierung der Bulbi, in dem in jedem MRT-Datensatz der Probanden Schicht für Schicht der Bulbus manuell mit Hilfe der „Maus“ umrahmt wurde (Abb. 6.2). Dies erfolgte sowohl in coronarer als auch in sagittaler Ebene, um den Bulbus olfactorius von dem sich anschließenden Tractus olfactorius klar abzugrenzen.

Die markierten Flächen konnten nun addiert werden und mittels statistischer Analyse wurden die Volumina berechnet. Die errechneten Volumina der ersten MRT wurden mit denen der zweiten MRT eines Probanden verglichen, um mögliche Volumenveränderungen zu erfassen.

Die Bildqualität wurde mit Ziffern von 1 bis 4 bewertet, wobei 1 einer sehr guten Bildqualität entsprach und 4 eine sehr schlechte Bildqualität (nicht segmentierbar) bedeutete.

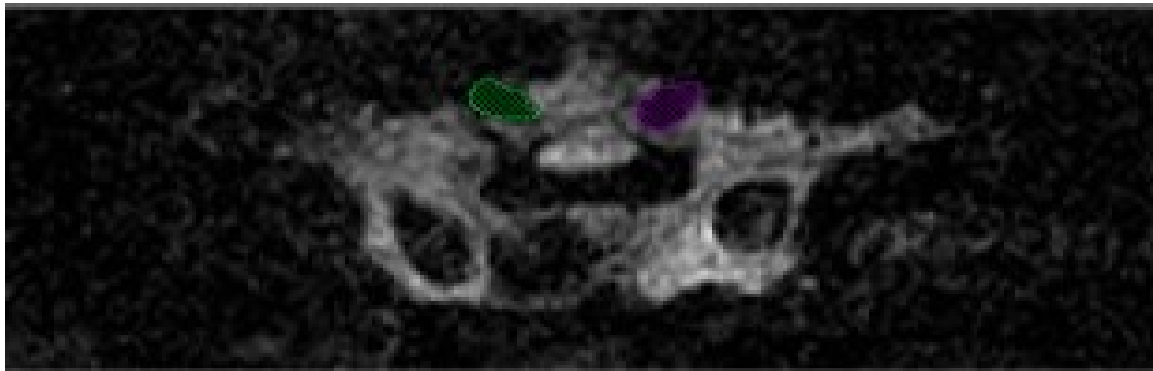


Abb. 6.2: Coronare Darstellung des segmentierten Bulbus olfactorius rechts (grün markiert) und links (violett markiert) aus eigenem Probandenmaterial

### 6.7. Voxelbasierte Morphometrie (VBM)

Die Daten wurde mittels SPM8-Software (Wellcome Department of Imaging Neuroscience Group, London) untersucht und die VBM mit Hilfe der VBM8-Toolbox unter Matlab in der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der FSU Jena (PD Dr. med. Th. Bitter) durchgeführt.

Die voxelbasierte Morphometrie ist ein Verfahren, bei dem anhand von MRT-Bildern die graue und weiße Substanz des Gehirns verschiedener Probanden miteinander verglichen werden. So können strukturelle Unterschiede sowohl zwischen den Probanden als auch zwischen mehreren Datensätzen eines Probanden nachgewiesen werden (Ashburner und Friston, 2000). Der Vorteil dieser Methode ist eine objektive Bewertung des gesamten Gehirns (Mechelli et al. 2005).

Vorhergehende Studien zeigten bereits die Fluktuation der weißen und grauen Substanz. So wurde eine Reduktion der grauen und weißen Substanz bei Hyposmie (Bitter et al., 2010) sowie der grauen Substanz bei Parosmie (Bitter et al., 2011) und Anosmie (Bitter et al., 2010) nachgewiesen.

Im Vordergrund stehen in dieser Arbeit allerdings Differenzen in den Riecharealen der Testpersonen vor und nach dem Riechtraining. Die VBM wurde sowohl in der Trainings- als auch in der Kontrollgruppe angewendet.

Es wurde eine Ganzhirnanalyse durchgeführt, wobei der für signifikante Veränderungen entscheidende p-Wert  $< 0,05$  sein musste. Es wurde einerseits das zweite MRT mit dem ersten MRT (post vs. prae) sowie andererseits auch das Erste mit dem Zweiten (prae vs. post) verglichen.

Um mögliche regionale Unterschiede darzustellen, müssen die MRT-Bilder zunächst stereotaktisch normalisiert sowie segmentiert werden. Es folgen schließlich Glättung und statistische Analyse der Daten. Diese Teilschritte sollen im Folgenden detailliert erklärt werden.

### 1. Stereotaktische Normalisierung:

Die MRT-Bilder des jeweiligen Gehirns werden in diesem Teilschritt an ein Referenzgehirn angepasst. Dieser Referenzdatensatz wurde aus einer Vielzahl an MRT-Bildern erhoben, die zuvor in denselben stereotaktischen Raum gebracht wurden (Ashburner und Friston 2000).

Die Anpassung erfolgt so, dass die MRT-Bilder in allen drei Achsen in einem dreidimensionalen Koordinatensystem ausgerichtet werden, sodass sich verschiedene Hirnareale wie z. B. der Bulbus olfactorius in den Bildern des Probanden und dem Muster überlagern. Dies ist erforderlich, um die Daten möglichst genau miteinander zu vergleichen (Mechelli et al. 2005) und die makroanatomischen Unterschiede so klein wie möglich zu halten (die quadrierte Summe der räumlichen Abweichungen soll minimiert werden) (Ashburner und Friston 2000).

### 2. Segmentierung:

Nach der stereotaktischen Normalisierung folgt die Segmentierung der Daten: die Einteilung in verschiedene anatomische Regionen wie in graue und weiße Substanz sowie Liquor (CSF).

Hierbei dient eine bereits bekannte Karte des Gehirns als Ausgangsmodell. Jedem Voxel wird nun eine Wahrscheinlichkeit, deren Werte zwischen 0 und 1 liegen, zugeordnet. Diese Werte geben an, mit welcher Wahrscheinlichkeit der jeweilige Voxel zu einer Substanzklasse gehört, beispielsweise zur grauen Substanz (Mechelli et al. 2005).

### 3. Glättung:

Die nun folgende Glättung wird erreicht durch die Anwendung eines isotropen Gaußschen Filters. Hierbei wird in die Intensitätsberechnung eines Voxels die Intensität des benachbarten Voxels mit einbezogen. Die nahe an den Extremwerten 0 und 1 liegenden Werte werden mit Hilfe dieses Filters an die Normalverteilung angepasst (Ashburner und Friston 2000).

### 4. Statistische Analyse:

Es schließt sich schlussendlich die statistische Analyse an. Dazu wird Voxel für Voxel die Intensität der Voxel zwischen den Individuen verglichen. Dies erfolgt mittels verschiedener statistischer Tests wie t-Test und F-Test, wobei eine Normalverteilung der Daten vorliegen sollte. Diese beiden Tests werden genutzt, um zu testen, ob statistisch signifikante Unterschiede zwischen den jeweiligen Parametern existieren. Der t-Test betrachtet die Parameter hierbei einzeln, der F-Test gemeinsam.

Als Ergebnis können nun statistische parametrische Karten betrachtet werden, welche regionale Unterschiede in grauer und weißer Substanz zwischen den Probanden bzw. zwischen verschiedenen Datensätzen eines Probanden darstellen (Mechelli et al. 2005).

## **6.8. Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der gewonnenen Daten erfolgte mit Hilfe des Programms IBM SPSS Statistics 21. Dieses konnte, nachdem der Betreuer schriftlich die Notwendigkeit des Programmes für die Dissertation bestätigt hatte, zu einem geringen Preis im Rechenzentrum der Universität Jena erworben werden. Mit Hilfe der so erworbenen CD konnte die statistische Auswertung von zu Hause aus erledigt werden.

Zu Beginn der Analyse wurden alle Daten mittels SPSS auf Normalverteilung getestet, um den am besten geeigneten Test anzuwenden. Dieser Test umfasste jeweils die Werte von Tag 1 und Tag 15 sowie deren Differenz (jeweils für die rechte und linke Seite von Trainings- und Kontrollgruppe).

Desweiteren wurde, wenn eine Normalverteilung nachgewiesen werden konnte, ein t-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Dieser sollte alle Daten der jeweiligen Probanden zwischen den beiden Messungen vergleichen, z. B. bei einer Versuchsperson der Trainingsgruppe den SDI-Score an Tag 1 rechts mit dem SDI-Score an Tag 15 rechts.

Lag keine Normalverteilung vor, wurde der Wilcoxon-Test angewendet.

Schließlich wurden Trainings- und Kontrollgruppe miteinander verglichen. Dies erfolgte mittels t-Test für unabhängige Stichproben im Falle einer Normalverteilung.

War diese nicht gegeben, wurden die Gruppen mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests miteinander verglichen.

Zum besseren Vergleich der Daten wurde neben dem Mittelwert der Median sowie die Interquartilsabstände angegeben. Dies verhindert eine Verzerrung der Daten durch einzelne Ausreißer, die sich bei der relativ geringen Probandenanzahl relativ stark auswirken würde. Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha = 5\%$  festgelegt.

## 7. Ergebnisse

### 7.1. Sniffin' Sticks Test

#### 7.1.1. Auswertung des Sniffin' Sticks Test für beide Nasenseiten

Zuerst wurden die im Sniffin' Sticks Riechtest erlangten Punkte von Trainings- und Kontrollgruppe mittels SPSS statistisch ausgewertet. Es konnten alle gewonnenen Daten der 25 Trainings- und 25 Kontrollprobanden eingeschlossen werden.

Es wurde zunächst die Differenz der Werte zwischen den beiden Messterminen errechnet. Daraufhin wurden die Messwerte von Tag 1 und Tag 15 sowie die Differenz auf Normalverteilung getestet (die Normalverteilung ist gegeben bei einem p-Wert von  $p > 0,05$ ), diese konnte sowohl für die Trainings-, als auch für die Kontrollgruppe bestätigt werden.

Insgesamt reichte die Spanne der errechneten SDI-Punktzahl am ersten Messtermin in der Trainingsgruppe rechts von 24,00 bis 39,00 Punkten und links von 25,50 bis 45,50 Punkten. In der Kontrollgruppe lagen die Werte an Tag 1 rechts zwischen 24,25 und 40,50 Punkten und links zwischen 24,75 und 40,25 Punkten. Am darauf folgenden zweiten Termin lag die Spannweite in der Trainingsgruppe rechts zwischen 24,50 und 44,75 Punkten und links zwischen 26,50 und 45,00 Punkten. In der Kontrollgruppe reichte die Punktzahl rechts von 27,25 bis 40,50 Punkten sowie links von 27,50 bis 38,25 Punkten.

Um die Werte von Tag 1 mit Tag 15 innerhalb der jeweiligen Gruppen zu vergleichen, wurde bei vorliegender Normalverteilung der t-Test für verbundene Stichproben durchgeführt.

Hierbei stellte sich eine statistisch signifikante Verbesserung in der Trainingsgruppe dar, welche die rechte Nasenseite betrifft ( $p = 0,032$ ). Für den Vergleich zwischen Tag 1 und Tag 15 für die linke Nasenseite der Trainingsgruppe sowie für beide Nasenseiten der Kontrollgruppe ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Messzeitpunkten (Trainingsgruppe links  $p = 0,081$ , Kontrollgruppe rechts  $p = 0,471$ , Kontrollgruppe links  $p = 0,097$ ).

Sowohl hier als auch im Folgenden sowie beim Vergleich beider Gruppen miteinander wird zusätzlich zum Mittelwert auch der Median angegeben, da hierbei mögliche Ausreißer weniger ins Gewicht fallen. Zusätzlich werden die Interquartilsabstände zwischen der 25. und 75. Perzentile angegeben.

An Tag 1 lag der Median in der Trainingsgruppe rechts bei 33,50 Punkten und einem Interquartilsabstand von 6,63 (Mittelwert mit Standardabweichung  $32,00 \pm 4,29$  Punkte) sowie an Tag 15 bei 33,50 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 4,13 (Mittelwert mit Standardabweichung  $33,59 \pm 4,09$  Punkte). Auf der linken Seite betrug der Median an Tag 1 34,00 Punkte bei einem Interquartilsabstand von 5,00 (Mittelwert mit Standardabweichung  $33,83 \pm 4,23$  Punkte) und an Tag 15 34,75 Punkte bei einem Interquartilsabstand von 4,50 (Mittelwert mit Standardabweichung  $35,14 \pm 4,32$  Punkte).

Für die Kontrollgruppe errechnete sich rechts an Tag 1 ein Median von 33,00 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 4,38 (Mittelwert mit Standardabweichung  $33,13 \pm 3,52$  Punkte) und an Tag 15 ein Median von 33,25 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 4,88 (Mittelwert mit Standardabweichung  $33,62 \pm 3,26$  Punkte). Für die linke Nasenseite ergab sich an Tag 1 ein Median von 31,25 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 5,50 (Mittelwert mit Standardabweichung  $31,73 \pm 4,23$  Punkte) und an Tag 15 ein Median von 33,75 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 5,88 (Mittelwert mit Standardabweichung  $33,11 \pm 3,28$  Punkte).

Insgesamt verbesserten rechts 17 Trainingsprobanden ihren SDI-Score, während acht Probanden einen niedrigeren SDI-Score als zu Beginn erreichten. Auf der linken Seite erzielten 13 Probanden einen höheren Wert, 12 Probanden blieben unterhalb der zuvor erreichten Punktzahl. In der Kontrollgruppe verbesserten rechts 15 Probanden ihren SDI-Score, während sich acht Probanden verschlechterten und zwei ihren Ausgangswert bestätigten. Links konnten 15 Probanden einen höheren SDI-Score als an Tag 1 erzielen, neun Probanden erreichten weniger Punkte und ein Proband dieselbe Punktzahl wie an Tag 1.

Anschließend wurden die Trainings- und die Kontrollgruppe miteinander verglichen, z. B. der SDI-Score rechts von Tag 1 der Trainingsgruppe mit dem SDI-Score rechts von Tag 1 der Kontrollgruppe. Hierzu wurde aufgrund der vorher bestimmten Normalverteilung der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet.

Hierbei konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sowie der Differenz zwischen Tag 1 und Tag 15 beider Gruppen festgestellt werden (SDI Tag 1 rechts  $p = 0,297$ , SDI Tag 1 links  $p = 0,085$ , SDI Tag 15 rechts  $p = 0,977$ , SDI Tag 15 links  $p = 0,067$ , Differenz rechts  $p = 0,226$ , Differenz links  $p = 0,948$ ). Die zugehörigen Mittelwerte etc. sind nachfolgender Tabelle zu entnehmen (Tab. 7.1).

	Median	Mittelwert mit SD	Signifikanz
<b>SDI rechts Tag 1</b>			
Trainingsgruppe	33,50	32,00 ± 4,29	
Kontrollgruppe	33,00	33,17 ± 3,52	
			p = 0,297
<b>SDI links Tag 1</b>			
Trainingsgruppe	34,00	33,83 ± 4,23	
Kontrollgruppe	31,25	31,73 ± 4,23	
			p = 0,085
<b>SDI rechts Tag 15</b>			
Trainingsgruppe	33,50	33,59 ± 4,09	
Kontrollgruppe	33,25	33,62 ± 3,26	
			p = 0,977
<b>SDI links Tag 15</b>			
Trainingsgruppe	34,75	35,14 ± 4,32	
Kontrollgruppe	33,75	33,11 ± 3,28	
			p = 0,067
<b>Differenz rechts (Tag 1 – Tag 15)</b>			
Trainingsgruppe	1,50	1,59 ± 3,49	
Kontrollgruppe	0,75	0,45 ± 3,08	
			p = 0,226
<b>Differenz links (Tag 1 – Tag 15)</b>			
Trainingsgruppe	0,25	1,31 ± 3,59	
Kontrollgruppe	2,50	1,38 ± 3,99	
			p = 0,948

Tab 7.1: Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe miteinander sowie der errechneten Mediane und Mittelwerte mit Standardabweichung des SDI-Scores für beide Nasenseiten

### 7.1.2. Auswertung des Sniffin' Sticks Test für die Nasenseite mit dem niedrigeren SDI-Score

In diesem Fall wurde an Tag 1 die Nasenseite mit der niedrigeren Punktzahl ausgewählt und mit derselben Seite an Tag 15 verglichen. Nach Berechnung der Differenz wurden die Messwerte von Tag 1 und Tag 15 sowie die Differenz auf Normalverteilung getestet. Für alle Messwerte lag eine Normalverteilung vor.

Die Spanne der erreichten Punkte im Sniffin' Sticks Test reichte an Tag 1 in der Trainingsgruppe von 24,00 bis 38,50 Punkten sowie in der Kontrollgruppe von 24,25 bis 36,75 Punkten. An Tag 15 erzielten



die Trainingsprobanden zwischen 24,50 und 44,75 Punkte, die Kontrollprobanden zwischen 27,50 und 38,25 Punkte.

Zunächst wurde Tag 1 mit Tag 15 von Trainings- bzw. Kontrollgruppe verglichen. Aufgrund der vorliegenden Normalverteilung wurde hierzu der t-Test für verbundene Stichproben verwendet.

Es zeigten sich für beide Gruppen statistisch signifikante Verbesserungen des SDI-Scores (Trainingsgruppe  $p < 0,001$ , Kontrollgruppe  $p < 0,001$ ).

In der Trainingsgruppe lag der Median an Tag 1 bei 31,75 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 5,63 (Mittelwert mit Standardabweichung  $31,08 \pm 4,15$  Punkte) und an Tag 15 bei 34,00 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 5,00 (Mittelwert mit Standardabweichung  $34,01 \pm 4,76$  Punkte). In der Kontrollgruppe erreichten die Probanden an Tag 1 im Median 31,25 Punkte bei einem Interquartilsabstand von 4,75 (Mittelwert mit Standardabweichung  $30,61 \pm 3,31$  Punkte) sowie an Tag 15 33,50 Punkte bei einem Interquartilsabstand von 5,00 (Mittelwert mit Standardabweichung  $33,14 \pm 3,13$  Punkte).

Insgesamt konnten in der Trainingsgruppe 19 Probanden ihren SDI-Score verbessern, sechs Probanden erzielten am zweiten Messtermin eine niedrigere Punktzahl. In der Kontrollgruppe erreichten ebenfalls 19 Probanden eine höhere Punktzahl, während fünf Probanden weniger Punkte erzielten und ein Proband dieselbe Punktzahl wie am ersten Tag erreichte.

Anschließend folgte der Vergleich zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe. Es wurde wegen der vorliegenden Normalverteilung der t-Test für unabhängige Stichproben genutzt.

Hierbei ergab sich an keinem der beiden Messtermine ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (SDI Tag 1  $p = 0,660$ , SDI Tag 15  $p = 0,449$ ). Auch der Vergleich der Differenz zwischen Tag 1 und Tag 15 von Trainings- und Kontrollgruppe lieferte keine signifikanten Ergebnisse ( $p = 0,663$ ). Die Ergebnisse sind in nachfolgender Tabelle (Tab 7.2) dargestellt:

	Median	Mittelwert mit SD	Signifikanz
<b>SDI-Score Tag 1</b>			
Trainingsgruppe	31,75	31,08 ± 4,15	
Kontrollgruppe	31,25	30,61 ± 3,31	
			p = 0,660
<b>SDI-Score Tag 15</b>			
Trainingsgruppe	34,00	34,01 ± 4,76	
Kontrollgruppe	33,50	33,14 ± 3,13	
			p = 0,449
<b>Differenz</b>			
<b>(Tag 1 – Tag 15)</b>			
Trainingsgruppe	3,50	2,93 ± 3,55	
Kontrollgruppe	2,50	2,53 ± 2,86	
			p = 0,663

Tab 7.2: Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe miteinander sowie der errechneten Mediane und Mittelwerte mit Standardabweichung des SDI-Scores für die Nasenseite mit dem niedrigeren SDI-Score

### 7.1.3. Auswertung des Schwellentests für Butanol für beide Nasenseiten

Nun wurde die Riechschwelle für Butanol separat betrachtet, zunächst für die rechte und linke Nasenseite getrennt.

Beim Test auf Normalverteilung zeigte sich an Tag 1 und Tag 15 keine Normalverteilung in der Trainingsgruppe auf der linken Nasenseite sowie an Tag 15 auf der rechten Seite. Die übrigen Daten waren normalverteilt.

Die Spanne der erzielten Punktzahlen reichte an Tag 1 in der Trainingsgruppe rechts von 2,25 Punkten bis 10,50 Punkten sowie links von 3,00 bis 15,50 Punkten. In der Kontrollgruppe erreichten die Probanden rechts 3,50 bis 10,50 Punkte und links 3,50 bis 10,25 Punkte. An Tag 15 erzielten die Trainingsprobanden rechts zwischen 3,00 Punkte und 15,75 Punkte und links zwischen 3,50 und 16,00 Punkte. In der Kontrollgruppe lagen die Werte auf der rechten Nasenseite zwischen 3,50 und 10,50 Punkten sowie auf der linken Nasenseite zwischen 3,25 und 9,75 Punkten.

Aufgrund der nicht vorliegenden Normalverteilung in der Trainingsgruppe wurde für diese Gruppe beim Vergleich zwischen Tag 1 und Tag 15 der Wilcoxon-Test angewendet. Für die Kontrollgruppe wurde der t-Test für verbundene Stichproben genutzt.

Es ergaben sich für keine der beiden Gruppen und keine Nasenseite statistisch signifikante Verbesserungen (Trainingsgruppe rechts p = 0,903, Trainingsgruppe links p = 0,241, Kontrollgruppe rechts p = 0,161, Kontrollgruppe links p = 0,750).

In der Trainingsgruppe lag der Median an Tag 1 rechts bei 6,50 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 2,38 (Mittelwert mit Standardabweichung  $6,28 \pm 2,17$  Punkte) und an Tag 15 bei 6,00 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 3,13 (Mittelwert mit Standardabweichung  $6,35 \pm 2,71$  Punkte). Auf der linken Seite ergab sich an Tag 1 ein Median von 7,00 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 2,63 (Mittelwert mit Standardabweichung  $7,07 \pm 2,59$  Punkte) sowie an Tag 15 ein Median von 7,25 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 3,63 (Mittelwert mit Standardabweichung  $7,66 \pm 3,04$  Punkte). Die Kontrollprobanden erreichten an Tag 1 im Median rechts 6,50 Punkte bei einem Interquartilsabstand von 2,00 (Mittelwert mit Standardabweichung  $6,61 \pm 1,53$  Punkte) und an Tag 15 im Median 6,75 Punkte bei einem Interquartilsabstand von 2,50 (Mittelwert mit Standardabweichung  $7,14 \pm 1,75$  Punkte). Links erzielten die Kontrollprobanden an Tag 1 im Median 6,00 Punkte bei einem Interquartilsabstand von 2,00 (Mittelwert mit Standardabweichung  $6,29 \pm 1,67$  Punkte) sowie an Tag 15 im Median 6,75 Punkte bei einem Interquartilsabstand von 3,25 (Mittelwert mit Standardabweichung  $6,43 \pm 1,95$  Punkte).

In der Trainingsgruppe konnten rechts 12 Probanden ihre Riechschwelle für Butanol verbessern, 11 Probanden erreichten weniger Punkte und zwei Probanden erzielten den gleichen Wert wie zu Beginn. Links erzielten 14 Probanden eine höhere Punktzahl, 10 Probanden eine geringere Punktzahl und ein Proband bestätigte den Ausgangswert. In der Kontrollgruppe zeigte sich rechts bei 14 Probanden eine Verbesserung, 10 Probanden erreichten weniger Punkte und ein Proband gleich viele Punkte. Auf der linken Seite verbesserten 12 Probanden ihre Riechschwelle, 12 Probanden erzielten weniger Punkte und ein Proband die gleiche Punktzahl.

Für den Vergleich zwischen Trainings- und Kontrollgruppe wurde aufgrund der nicht vorliegenden Normalverteilung der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Hierbei zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen sowie zwischen den Differenzen zwischen Tag 1 und Tag 15 der Trainings- und der Kontrollgruppe (Butanol rechts Tag 1  $p = 0,593$ , Butanol links Tag 1  $p = 0,153$ , Butanol rechts Tag 15  $p = 0,068$ , Butanol links Tag 15  $p = 0,186$ , Differenz rechts  $p = 0,620$ , Differenz links  $p = 0,372$ ). Die Ergebnisse des Vergleichs beider Gruppen sind in folgender Tabelle (Tab. 7.3) dargestellt:

	Median	Mittelwert mit SD	Signifikanz
<b>Butanol rechts Tag 1</b>			
Trainingsgruppe	6,5000	6,28 ± 2,17	
Kontrollgruppe	6,5000	6,61 ± 1,53	
			p = 0,593
<b>Butanol links Tag 1</b>			
Trainingsgruppe	7,0000	7,07 ± 2,59	
Kontrollgruppe	6,0000	6,29 ± 1,67	
			p = 0,153
<b>Butanol rechts Tag 15</b>			
Trainingsgruppe	6,0000	6,35 ± 2,71	
Kontrollgruppe	6,7500	7,14 ± 1,75	
			p = 0,068
<b>Butanol links Tag 15</b>			
Trainingsgruppe	7,2500	7,66 ± 3,04	
Kontrollgruppe	6,7500	6,43 ± 1,95	
			p = 0,186
<b>Differenz rechts</b>			
<b>(Tag 1 – Tag 15)</b>			
Trainingsgruppe	±0,0000	+0,07 ± 2,61	
Kontrollgruppe	+0,7500	+0,53 ± 1,83	
			p = 0,620
<b>Differenz links</b>			
<b>(Tag 1 – Tag 15)</b>			
Trainingsgruppe	+0,5000	+0,59 ± 2,68	
Kontrollgruppe	±0,0000	+0,14 ± 2,18	
			p = 0,372

Tab. 7.3: Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe miteinander sowie der errechneten Mediane und Mittelwerte mit Standardabweichung der Butanolschwelle für beide Nasenseiten

#### 7.1.4. Auswertung des Schwellentests für Butanol für die Nasenseite mit der niedrigeren Punktzahl

Es wurde die schlechtere Nasenseite an Tag 1 im Schwellentest für Butanol ausgewählt und mit derselben Seite an Tag 15 verglichen. Im Test auf Normalverteilung konnte bis auf die Trainingsgruppe an Tag 15 für beide Gruppen und Messzeitpunkte sowie die Differenz eine Normalverteilung bestätigt werden.

An Tag 1 reichte die Spanne der erreichten Punkte in der Trainingsgruppe von 2,25 Punkten bis 10,50 Punkten und in der Kontrollgruppe von 3,50 Punkten bis 8,25 Punkten. An Tag 15 erzielten die Trai-

ningsprobanden zwischen 3,00 Punkten und 15,75 Punkten sowie die Kontrollprobanden zwischen 3,25 Punkten und 9,75 Punkten.

Beim Vergleich zwischen Tag 1 und Tag 15 wurde für die Trainingsgruppe aufgrund der nicht vorliegenden Normalverteilung an Tag 15 der Wilcoxon-Test verwendet, während für die Kontrollgruppe der t-Test für verbundene Stichproben genutzt wurde.

Hierbei ergab sich lediglich für die Kontrollgruppe eine statistisch signifikante Verbesserung, für die Trainingsgruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Messterminen (Trainingsgruppe  $p = 0,088$ , Kontrollgruppe  $p = 0,008$ ).

In der Trainingsgruppe ergab sich an Tag 1 ein Median von 5,75 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 3,25 (Mittelwert mit Standardabweichung  $5,82 \pm 2,13$  Punkte) sowie an Tag 15 ein Median von 6,25 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 3,38 (Mittelwert mit Standardabweichung  $6,77 \pm 3,07$  Punkte). In der Kontrollgruppe betrug der Median an Tag 1 5,50 Punkte bei einem Interquartilsabstand von 1,25 (Mittelwert mit Standardabweichung  $5,63 \pm 1,15$  Punkte) und an Tag 15 6,50 Punkte bei einem Interquartilsabstand von 2,88 (Mittelwert mit Standardabweichung  $6,65 \pm 1,88$ ).

Es konnten insgesamt 17 Probanden der Trainingsgruppe ihre Punktzahl verbessern, während sechs Probanden eine niedrigere Punktzahl erreichten und zwei Probanden die gleiche Punktzahl wie an Tag 1. In der Kontrollgruppe ergab sich für 16 Probanden ein höherer Score, sieben Probanden erzielten weniger Punkte als an Tag 1 und zwei Probanden erreichten den Ausgangswert.

Anschließend wurden Trainings- und Kontrollgruppe miteinander verglichen. Für den Vergleich an Tag 1 sowie den Vergleich der Differenzen zwischen Tag 1 und Tag 15 wurde der t-Test für unabhängige Stichproben angewendet, für den Vergleich an Tag 15 aufgrund der nicht vorhandenen Normalverteilung der Trainingsgruppe der Mann-Whitney-Test.

Hierbei zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Butanol Tag 1  $p = 0,697$ , Butanol Tag 15  $p = 0,648$ , Differenz Tag 1 – Tag 15  $p = 0,911$ ). Die errechneten Mediane und Mittelwerte sind mit den Signifikanzen in der nachfolgenden Tabelle (Tab. 7.4) aufgeführt.

	Median	Mittelwert mit SD	Signifikanz
<b>Butanol Tag 1</b>			
Trainingsgruppe	5,75	5,82 ± 2,13	
Kontrollgruppe	5,5	5,63 ± 1,15	
			p = 0,697
<b>Butanol Tag 15</b>			
Trainingsgruppe	6,25	6,77 ± 3,07	
Kontrollgruppe	6,50	6,65 ± 1,88	
			p = 0,648
<b>Differenz</b>			
<b>(Tag 1 – Tag 15)</b>			
Trainingsgruppe	+0,75	+0,95 ± 2,56	
Kontrollgruppe	+1,00	+1,02 ± 1,77	
			p = 0,911

Tab. 7.4: Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe miteinander sowie der errechneten Mediane und Mittelwerte mit Standardabweichung der Butanolschwelle für die Nasenseite mit der niedrigeren Punktzahl

#### 7.1.5. Auswertung des Diskriminationstests für beide Nasenseiten

Nun wurde der Diskriminationstest als Teil des Sniffin' Sticks Tests separat betrachtet. Zunächst wurden beide Nasenseiten getrennt voneinander ausgewertet.

Beim Test auf Normalverteilung zeigte sich lediglich an Tag 15 rechts in der Trainingsgruppe sowie an Tag 15 links in beiden Gruppen eine Normalverteilung, die übrigen Werte waren nicht normalverteilt.

In der Trainingsgruppe erzielten die Probanden an Tag 1 rechts zwischen 7 und 15 Punkten sowie links zwischen 4 und 16 Punkten. In der Kontrollgruppe ergaben sich rechts zwischen 8 und 15 Punkten und links zwischen 7 und 16 Punkten. An Tag 15 lag die Spanne der erreichten Punkte in der Trainingsgruppe rechts zwischen 8 und 16 Punkten und links zwischen 10 und 16 Punkten. Die Kontrollprobanden erreichten auf der rechten Nasenseite zwischen 7 und 15 Punkten sowie auf der linken Nasenseite zwischen 9 und 15 Punkten.

Zum Vergleich zwischen Tag 1 und Tag 15 wurde aufgrund der nicht vorliegenden Normalverteilung für beide Gruppen und Nasenseiten der Wilcoxon-Test verwendet.

Es zeigte sich weder für die Trainings-, noch für die Kontrollgruppe für keine der beiden Nasenseiten eine statistisch signifikante Veränderung zwischen den Messzeitpunkten (Trainingsgruppe rechts p = 0,114, Trainingsgruppe links p = 0,709, Kontrollgruppe rechts p = 0,807, Kontrollgruppe links p = 0,077). In der Trainingsgruppe ergab sich an Tag 1 rechts ein Median von 12,00 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 4 (Mittelwert mit Standardabweichung 11,76 ± 2,35 Punkte) und an Tag 15 ein Median von 13,00 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 3 (Mittelwert mit Standardabweichung 12,44 ±

2,00 Punkte). Links lag der Median an Tag 1 bei 12,00 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 2 (Mittelwert mit Standardabweichung  $12,24 \pm 2,31$  Punkte) sowie an Tag 15 bei 13,00 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 4 (Mittelwert mit Standardabweichung  $12,80 \pm 1,87$  Punkte). In der Kontrollgruppe betrug der Median rechts an Tag 1 12,00 Punkte bei einem Interquartilsabstand von 3 (Mittelwert mit Standardabweichung  $12,36 \pm 1,98$  Punkte) und an Tag 15 13,00 Punkte bei einem Interquartilsabstand von 4 (Mittelwert mit Standardabweichung  $12,08 \pm 2,40$  Punkte). Auf der linken Nasenseite errechnete sich an Tag 1 ein Median von 11,00 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 4 (Mittelwert mit Standardabweichung  $11,12 \pm 2,54$  Punkte) sowie an Tag 15 ein Median von 12,00 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 4 (Mittelwert mit Standardabweichung  $12,04 \pm 1,95$  Punkte).

Insgesamt verbesserten in der Trainingsgruppe rechts 15 Probanden ihre Punktzahl, acht Probanden erreichten weniger Punkte als an Tag 1 und zwei Probanden erzielten den Ausgangswert. Auf der linken Nasenseite erzielten 11 Probanden eine höhere Punktzahl, zehn Probanden eine niedrigere Punktzahl und vier Probanden dieselbe Punktzahl wie an Tag 1. In der Kontrollgruppe erreichten rechts neun Probanden einen höheren Score, zehn Probanden erzielten weniger Punkte und sechs Probanden denselben Wert wie an Tag 1. Links ergab sich für 13 Probanden eine höhere und sieben Probanden eine niedrigere Punktzahl, fünf Probanden erreichten den Ausgangswert.

Beim anschließenden Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe wurde wiederum aufgrund der nicht vorhandenen Normalverteilung der Mann-Whitney-Test verwendet.

Es zeigte sich lediglich an Tag 1 für die linke Nasenseite ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, die übrigen Vergleiche lieferten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe (Diskrimination rechts Tag 1  $p = 0,324$ , Diskrimination links Tag 1  $p = 0,040$ , Diskrimination rechts Tag 15  $p = 0,723$ , Diskrimination links Tag 15  $p = 0,192$ , Differenz rechts  $p = 0,150$ , Differenz links  $p = 0,352$ ). Diese Ergebnisse sind in nachfolgender Tabelle (Tab. 7.5) nochmals dargestellt:

<b>Diskrimination rechts Tag 1</b>			
Trainingsgruppe	12,00	11,76 ± 2,35	
Kontrollgruppe	12,00	12,36 ± 1,98	
			p = 0,324
<b>Diskrimination links Tag 1</b>			
Trainingsgruppe	12,00	12,24 ± 2,31	
Kontrollgruppe	11,00	11,12 ± 2,54	
			p = 0,040
<b>Diskrimination rechts Tag 15</b>			
Trainingsgruppe	13,00	12,44 ± 2,00	
Kontrollgruppe	13,00	12,08 ± 2,40	
			p = 0,723
<b>Diskrimination links Tag 15</b>			
Trainingsgruppe	13,00	12,80 ± 1,87	
Kontrollgruppe	12,00	12,04 ± 1,95	
			p = 0,192
<b>Differenz rechts</b>			
<b>(Tag 1 – Tag 15)</b>			
Trainingsgruppe	+1,00	+0,68 ± 2,32	
Kontrollgruppe	±0,00	-0,28 ± 2,64	
			p = 0,150
<b>Differenz links</b>			
<b>(Tag 1 – Tag 15)</b>			
Trainingsgruppe	±0,00	+0,56 ± 2,68	
Kontrollgruppe	+1,00	+0,92 ± 2,47	
			p = 0,352

Tab 7.5: Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe miteinander sowie der errechneten Mediane und Mittelwerte mit Standardabweichung der Diskrimination für beide Nasenseiten

#### 7.1.6. Auswertung des Diskriminationstests der Nasenseite mit der niedrigeren Punktzahl

Es wurde an Tag 1 die schlechtere Nasenseite beim Diskriminationstest ausgewählt und mit derselben Nasenseite an Tag 15 verglichen. Zu Beginn erfolgte der Test auf Normalverteilung, wobei sich für die Trainings- und die Kontrollgruppe eine Normalverteilung zeigte. Die Differenz zwischen Tag 1 und Tag 15 war allerdings in der Trainingsgruppe nicht normalverteilt.

Die Spanne der erreichten Punkte betrug an Tag 1 in der Trainingsgruppe zwischen 4 und 14 Punkten, in der Kontrollgruppe zwischen 7 und 15 Punkten. An Tag 15 erzielten die Trainingsprobanden zwischen 8 und 16 Punkten und die Kontrollprobanden zwischen 8 und 15 Punkten.



Im ersten Test wurden beide Gruppen zwischen Tag 1 und Tag 15 verglichen. Hierzu wurde für die Kontrollgruppe der t-Test für verbundene Stichproben und für die Trainingsgruppe aufgrund der nicht normalverteilten Differenz der Wilcoxon-Test verwendet.

Es konnte für die Trainingsgruppe eine statistisch signifikante Verbesserung nachgewiesen werden, für die Kontrollgruppe ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tag 1 und Tag 15 (Trainingsgruppe  $p = 0,016$ , Kontrollgruppe  $p = 0,050$ ).

An Tag 1 lag der Median in der Trainingsgruppe bei 11,00 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 3 (Mittelwert mit Standardabweichung  $10,84 \pm 2,39$  Punkte) und an Tag 15 bei 12,00 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 3 (Mittelwert mit Standardabweichung  $12,24 \pm 1,99$  Punkte). In der Kontrollgruppe betrug der Median an Tag 1 10,00 Punkte bei einem Interquartilsabstand von 3 (Mittelwert mit Standardabweichung  $10,56 \pm 2,27$  Punkte) sowie an Tag 15 12,00 Punkte bei einem Interquartilsabstand von 4 (Mittelwert mit Standardabweichung  $11,64 \pm 2,06$  Punkte).

Es konnten insgesamt 16 Trainingsprobanden eine höhere Punktzahl als an Tag 1 erzielen, fünf Probanden erreichten weniger Punkte und vier Probanden erzielten dieselbe Punktzahl wie an Tag 1. In der Kontrollgruppe verbesserten 13 Probanden ihre Punktzahl, während fünf Probanden weniger Punkte und sieben Probanden den Ausgangswert erreichten.

Nun wurden die Trainings- und Kontrollgruppe sowie die Differenzen zwischen Tag 1 und Tag 15 beider Gruppen miteinander verglichen. Für den Vergleich beider Gruppen an Tag 1 und Tag 15 wurde der t-Test für unabhängige Stichproben und für den Vergleich der Differenzen aufgrund der nicht vorliegenden Normalverteilung der Mann-Whitney-Test genutzt.

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe (Diskrimination Tag 1  $p = 0,673$ , Diskrimination Tag 15  $p = 0,299$ , Differenz  $p = 0,806$ ). Diese Ergebnisse sind der nachfolgenden Tabelle (Tab. 7.6) zu entnehmen.

	Median	Mittelwert mit SD	Signifikanz
<b>Diskrimination Tag 1</b>			
Trainingsgruppe	11,00	10,84 ± 2,39	
Kontrollgruppe	10,00	10,56 ± 2,27	
			p = 0,673
<b>Diskrimination Tag 15</b>			
Trainingsgruppe	12,00	12,24 ± 1,99	
Kontrollgruppe	12,00	11,64 ± 2,06	
			p = 0,299
<b>Differenz</b>			
<b>(Tag 1 – Tag 15)</b>			
Trainingsgruppe	+1,00	+1,40 ± 2,69	
Kontrollgruppe	+1,00	+1,08 ± 2,61	
			p = 0,806

Tab. 7.6: Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe miteinander sowie der errechneten Mediane und Mittelwerte mit Standardabweichung der Diskrimination für die Nasenseite mit der niedrigeren Punktzahl

#### 7.1.7. Auswertung des Identifikationstests für beide Nasenseiten

Hierbei wurde der Identifikationstest als Teil des Sniffin' Sticks Tests separat betrachtet und zunächst für beide Nasenseiten getrennt ausgewertet.

Beim Test auf Normalverteilung konnte für keine Nasenseite zu keinem Messzeitpunkt weder für die Trainings-, noch für die Kontrollgruppe Normalverteilung nachgewiesen werden.

An Tag 1 erzielten die Trainingsprobanden rechts zwischen 10 und 16 Punkten sowie links zwischen 12 und 16 Punkten. In der Kontrollgruppe reichte die Spanne der erzielten Punkte rechts von 10 bis 16 Punkte und links von 10 bis 16 Punkte. An Tag 15 lag die Punktzahl in der Trainingsgruppe rechts zwischen 13 und 16 Punkten und links zwischen 13 und 16 Punkten. Die Kontrollprobanden erreichten rechts zwischen 11 und 16 Punkten sowie links zwischen 12 und 16 Punkten.

Für den Vergleich zwischen Tag 1 und Tag 15 wurde aufgrund der nicht vorliegenden Normalverteilung der Wilcoxon-Test verwendet.

Es zeigte sich lediglich auf der rechten Nasenseite in der Trainingsgruppe eine statistisch signifikante Verbesserung. Die übrigen Werte der Trainingsgruppe links sowie die Messwerte der Kontrollprobanden lieferten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Messzeitpunkten (Trainingsgruppe rechts p = 0,009, Trainingsgruppe links p = 0,638, Kontrollgruppe rechts p = 0,647, Kontrollgruppe links p = 0,096).

An Tag 1 betrug der Median in der Trainingsgruppe rechts 14,00 Punkte bei einem Interquartilsabstand von 2 (Mittelwert mit Standardabweichung  $13,96 \pm 1,43$  Punkte) und an Tag 15 15,00 Punkte bei einem Interquartilsabstand von 2 (Mittelwert mit Standardabweichung  $14,80 \pm 1,00$  Punkte). Auf der linken Nasenseite errechnete sich an Tag 1 ein Median von 15,00 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 1 (Mittelwert mit Standardabweichung  $14,52 \pm 1,12$  Punkte) sowie an Tag 15 ein Median von 15,00 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 1 (Mittelwert mit Standardabweichung  $14,68 \pm 0,95$  Punkte). Die Kontrollprobanden erzielten an Tag 1 rechts einen Median von 15,00 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 2 (Mittelwert mit Standardabweichung  $14,20 \pm 1,56$  Punkte) und an Tag 15 einen Median von 14,00 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 2 (Mittelwert mit Standardabweichung  $14,40 \pm 1,38$  Punkte). Links betrug der Median an Tag 1 14,00 Punkte bei einem Interquartilsabstand von 2 (Mittelwert mit Standardabweichung  $14,32 \pm 1,38$  Punkte) sowie an Tag 15 15,00 Punkte bei einem Interquartilsabstand von 2 (Mittelwert mit Standardabweichung  $14,64 \pm 1,08$  Punkte).

Insgesamt erreichten rechts 12 Trainingsprobanden eine höhere Punktzahl, vier Probanden eine niedrigere Punktzahl und neun Probanden bestätigten den Ausgangswert. Auf der linken Nasenseite verbesserten sechs Trainingsprobanden ihren Score, vier Probanden erzielten weniger Punkte als an Tag 1 und 15 Probanden denselben Wert wie an Tag 1. In der Kontrollgruppe erreichten rechts fünf Probanden eine höhere Punktzahl, sechs Probanden eine niedrigere Punktzahl und 14 Probanden dieselbe Punktzahl wie zu Beginn. Links konnten zehn Kontrollprobanden ihren Anfangswert verbessern, während fünf Probanden weniger und zehn Probanden ebenso viele Punkte wie an Tag 1 erzielten.

Der anschließende Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe miteinander wurde aufgrund der nicht vorliegenden Normalverteilung mit Hilfe des Mann-Whitney-Tests durchgeführt.

Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Trainings- und Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Identifikation Tag 1 rechts  $p = 0,401$ , Identifikation Tag 1 links  $p = 0,681$ , Identifikation Tag 15 rechts  $p = 0,359$ , Identifikation Tag 15 links  $p = 0,960$ , Differenz rechts  $p = 0,095$ , Differenz links  $p = 0,464$ ). Diese Ergebnisse werden in folgender Tabelle (Tab. 7.7) dargestellt:

	Median	Mittelwert mit SD	Signifikanz
<b>Identifikation rechts Tag 1</b>			
Trainingsgruppe	14,00	13,96 ± 1,43	
Kontrollgruppe	15,00	14,20 ± 1,56	
			p = 0,401
<b>Identifikation links Tag 1</b>			
Trainingsgruppe	15,00	14,52 ± 1,12	
Kontrollgruppe	14,00	14,32 ± 1,38	
			p = 0,681
<b>Identifikation rechts Tag 15</b>			
Trainingsgruppe	15,00	14,80 ± 1,00	
Kontrollgruppe	14,00	14,40 ± 1,38	
			p = 0,359
<b>Identifikation links Tag 15</b>			
Trainingsgruppe	15,00	14,68 ± 0,95	
Kontrollgruppe	15,00	14,64 ± 1,08	
			p = 0,960
<b>Differenz rechts</b>			
<b>(Tag 1 – Tag 15)</b>			
Trainingsgruppe	±0,00	+0,84 ± 1,46	
Kontrollgruppe	±0,00	+0,20 ± 1,35	
			p = 0,095
<b>Differenz links</b>			
<b>(Tag 1 – Tag 15)</b>			
Trainingsgruppe	±0,00	+0,16 ± 1,18	
Kontrollgruppe	±0,00	+0,32 ± 0,95	
			p = 0,464

Tab. 7.7: Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe miteinander sowie der errechneten Mediane und Mittelwerte mit Standardabweichung der Identifikation für beide Nasenseiten

#### 7.1.8. Auswertung des Identifikationstests für die Nasenseite mit der niedrigeren Punktzahl

Nun wurde die schlechtere Nasenseite beim Identifikationstest an Tag 1 ausgewählt und mit derselben Nasenseite an Tag 15 verglichen.

Beim Test auf Normalverteilung ergab sich lediglich für die Trainingsgruppe an Tag 1 eine Normalverteilung, die übrigen Werte waren nicht normalverteilt.

An Tag 1 reichte die Spanne der erzielten Punkte in der Trainingsgruppe von 10 bis 16 Punkte und in der Kontrollgruppe von 10 bis 16 Punkte. An Tag 15 erreichten die Trainingsprobanden zwischen 13 und 16 Punkten sowie die Kontrollprobanden zwischen 11 und 16 Punkten.

Für den Vergleich zwischen Tag 1 und Tag 15 wurde aufgrund der nicht vorliegenden Normalverteilung der Wilcoxon-Test verwendet.

Es zeigte sich in der Trainingsgruppe eine statistisch signifikante Verbesserung, in der Kontrollgruppe gab es keine signifikanten Veränderungen zwischen Tag 1 und Tag 15 (Trainingsgruppe  $p = 0,003$ , Kontrollgruppe  $p = 0,154$ ).

In der Trainingsgruppe betrug der Median an Tag 1 14,00 Punkte bei einem Interquartilsabstand von 2 (Mittelwert mit Standardabweichung  $13,76 \pm 1,45$  Punkte) und an Tag 15 15,00 Punkte bei einem Interquartilsabstand von 2 (Mittelwert mit Standardabweichung  $14,76 \pm 1,01$  Punkte). In der Kontrollgruppe lag der Median an Tag 1 bei 14,00 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 2 (Mittelwert mit Standardabweichung  $13,92 \pm 1,53$  Punkte) sowie an Tag 15 bei 15,00 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 1 (Mittelwert mit Standardabweichung  $14,36 \pm 1,38$  Punkte).

In der Trainingsgruppe konnten 12 Probanden ihre Punktzahl verbessern, während zwei Probanden weniger Punkte und 11 Probanden gleich viele Punkte wie zu Beginn erzielten. In der Kontrollgruppe ergab sich für neun Probanden ein höherer und für fünf Probanden ein niedrigerer Score, 11 Probanden erzielten den Ausgangswert.

Der Vergleich zwischen Trainings- und Kontrollgruppe sowie der Differenz zwischen Tag 1 und Tag 15 beider Gruppen – aufgrund der nicht vorliegenden Normalverteilung durchgeführt mittels Mann-Whitney-Test – lieferte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Identifikation Tag 1  $p = 0,598$ , Identifikation Tag 15  $p = 0,387$ , Differenz  $p = 0,163$ ). Dies ist in folgender Tabelle (Tab. 7.8) nochmals dargestellt:

	Median	Mittelwert mit SD	Signifikanz
<b>Identifikation Tag 1</b>			
Trainingsgruppe	14,00	$13,76 \pm 1,45$	
Kontrollgruppe	14,00	$13,92 \pm 1,53$	
			$p = 0,598$
<b>Identifikation Tag 15</b>			
Trainingsgruppe	15,00	$14,76 \pm 1,01$	
Kontrollgruppe	15,00	$14,36 \pm 1,38$	
			$p = 0,387$
<b>Differenz</b>			
<b>(Tag 1 – Tag 15)</b>			
Trainingsgruppe	$\pm 0,00$	$+1,00 \pm 1,38$	
Kontrollgruppe	$\pm 0,00$	$+0,44 \pm 1,39$	
			$p = 0,163$

Tab. 7.8: Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe miteinander sowie der errechneten Mediane und Mittelwerte mit Standardabweichung der Identifikation für die Nasenseite mit der niedrigeren Punktzahl

### 7.1.9. Vergleich der gesamten Kontrollgruppe mit der Kontrollgruppe ohne Raucher

Um einen möglichen Effekt des Rauchens anhand der teilnehmenden vier Raucher in der Kontrollgruppe auszuschließen, wurde die gesamte Kontrollgruppe mit der Kontrollgruppe ohne Raucher verglichen. Hierbei zeigte sich für keine der beiden Nasenseiten und keinen der beiden Messzeitpunkte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen für den SDI-Score (SDI rechts Tag 1  $p = 0,926$ , SDI links Tag 1  $p = 0,599$ , SDI rechts Tag 15  $p = 0,826$ , SDI links Tag 15  $p = 0,714$ , Differenz rechts  $p = 0,902$ , Differenz links  $p = 0,818$ ), für den Schwellentest Butanol (Butanol rechts Tag 1  $p = 0,944$ , Butanol links Tag 1  $p = 0,842$ , Butanol rechts Tag 15  $p = 0,960$ , Butanol links Tag 15  $p = 0,889$ , Differenz rechts  $p = 0,991$ , Differenz links  $p = 0,783$ ), den Diskriminationstest (Diskrimination rechts Tag 1  $p = 0,784$ , Diskrimination links Tag 1  $p = 0,609$ , Diskrimination rechts Tag 15  $p = 0,763$ , Diskrimination links Tag 15  $p = 0,569$ , Differenz rechts  $p = 0,876$ , Differenz links  $p = 0,885$ ) und den Identifikationstest (Identifikation rechts Tag 1  $p = 0,945$ , Identifikation links Tag 1  $p = 0,733$ , Identifikation rechts Tag 15  $p = 0,801$ , Identifikation links Tag 15  $p = 0,696$ , Differenz rechts  $p = 0,951$ , Differenz links  $p = 0,926$ ).

Auch für die schlechtere Nasenseite ergaben sich für keinen der beiden Messzeitpunkte weder für den SDI-Score (SDI Tag 1  $p = 0,665$ , SDI Tag 15  $p = 0,811$ , Differenz  $p = 0,821$ ), den Schwellentest Butanol (Butanol Tag 1  $p = 0,894$ , Butanol Tag 15  $p = 0,808$ , Differenz  $p = 0,725$ ), den Diskriminationstest (Diskrimination Tag 1  $p = 0,705$ , Diskrimination Tag 15  $p = 0,772$ , Differenz  $p = 0,937$ ) noch für den Identifikationstest (Identifikation Tag 1  $p = 0,919$ , Identifikation Tag 15  $p = 0,657$ , Differenz  $p = 0,852$ ) signifikante Unterschiede zwischen der gesamten Kontrollgruppe und der Kontrollgruppe ohne Raucher.

### 7.1.10. Auswertung der Hyposmiker

Nun wurden die Ergebnisse des Sniffin' Sticks Tests der 19 teilnehmenden Hyposmiker (Trainingsgruppe: 9, Kontrollgruppe 10) ausgewertet. Hierbei wurden einseitige und beidseitige Hyposmiker aufgrund des ansonsten zu geringen Stichprobenumfangs in einer Gruppe zusammengefasst. Bei den beidseitigen Hyposmikern wurde die schlechtere Nasenseite ausgewählt.

Zunächst erfolgte der Test auf Normalverteilung, welche sich für die Trainings- und Kontrollgruppe an beiden Messzeitpunkten bestätigte.

An Tag 1 erreichten die Trainingsprobanden zwischen 24,00 und 28,50 Punkten und die Kontrollprobanden zwischen 24,25 und 30,00 Punkten. An Tag 15 lag die Spanne der erzielten Punkte in der Trainingsgruppe zwischen 24,50 und 37,50 Punkten sowie in der Kontrollgruppe zwischen 27,50 und 35,00 Punkten.

Der Vergleich zwischen Tag 1 und Tag 15 konnte aufgrund der vorliegenden Normalverteilung mittels t-Test für verbundene Stichproben durchgeführt werden.

Hierbei ergaben sich sowohl für die Trainings-, als auch für die Kontrollgruppe statistisch signifikante Verbesserungen zwischen den beiden Messzeitpunkten (Trainingsgruppe  $p = 0,002$ , Kontrollgruppe  $p = 0,006$ ).

In der Trainingsgruppe betrug der Median an Tag 1 26,00 Punkte bei einem Interquartilsabstand von 3,50 (Mittelwert mit Standardabweichung  $26,50 \pm 1,83$  Punkte) und an Tag 15 31,50 Punkte bei einem Interquartilsabstand von 6,13 (Mittelwert mit Standardabweichung  $31,28 \pm 3,95$  Punkte). In der Kontrollgruppe lag der Median an Tag 1 bei 27,63 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 2,69 (Mittelwert mit Standardabweichung  $27,38 \pm 1,87$  Punkte) sowie an Tag 15 bei 30,63 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 4,69 (Mittelwert mit Standardabweichung  $30,93 \pm 2,59$  Punkte).

Insgesamt konnten von den Hyposmikern der Trainingsgruppe alle neun Probanden ihre Punktzahl verbessern, in der Kontrollgruppe erzielten acht Probanden einen höheren, ein Proband einen niedrigeren Score und ein Proband erreichte den Ausgangswert.

Für den Vergleich zwischen der Trainings- und Kontrollgruppe wurde aufgrund der vorliegenden Normalverteilung der t-Test für unabhängige Stichproben genutzt.

Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (SDI Tag 1  $p = 0,318$ , SDI Tag 15  $p = 0,819$ , Differenz  $p = 0,407$ ). Die genannten Ergebnisse sind nachfolgend nochmals tabellarisch dargestellt (Tab. 7.9):

	Median	Mittelwert mit SD	Signifikanz
<b>SDI-Score Tag 1</b>			
Trainingsgruppe	26,00	$26,50 \pm 1,83$	
Kontrollgruppe	27,63	$27,38 \pm 1,87$	
			$p = 0,318$
<b>SDI-Score Tag 15</b>			
Trainingsgruppe	31,50	$31,28 \pm 3,95$	
Kontrollgruppe	30,63	$30,93 \pm 2,59$	
			$p = 0,819$
<b>Differenz</b>			
<b>(Tag 1 – Tag 15)</b>			
Trainingsgruppe	+5,25	$+4,78 \pm 3,19$	
Kontrollgruppe	+3,50	$+3,55 \pm 3,10$	
			$p = 0,407$

Tab. 7.9: Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe miteinander sowie der errechneten Mediane und Mittelwerte mit Standardabweichung des SDI-Scores der Hyposmiker

### 7.1.11. Berechnung der Korrelationskoeffizienten des Sniffin' Sticks Test zu beiden Zeitpunkten

Des Weiteren wurde der Korrelationskoeffizient (aufgrund der meist nicht normalverteilten Daten nach Spearman) des gesamten Sniffin' Sticks Tests sowie der Einzeltests berechnet, um den Zusammenhang zwischen den beiden gemessenen Merkmalen – in diesem Fall die Messzeitpunkte Tag 1 und Tag 15 – darzustellen und das Testverfahren zu prüfen. Die Berechnungen wurden ausschließlich für die Kontrollgruppe durchgeführt, da die Trainingsgruppe aufgrund des zwischenzeitlichen Riechtrainings nicht zur Bewertung des Testverfahrens einbezogen werden konnte. Der Korrelationskoeffizient kann Werte von -1 (negative Korrelation) bis +1 (positive Korrelation) annehmen. Ist der errechnete Wert  $< 0,7$ , so liegt ein schwacher bzw. bei  $> 0,7$  ein starker linearer Zusammenhang vor. Wird der Wert 0 erreicht, liegt kein linearer Zusammenhang zwischen den beiden Merkmalen vor.

Der Korrelationskoeffizient nach Spearman lag im gesamten Sniffin' Sticks Test auf der rechten Nasenseite bei 0,64 und auf der linken Nasenseite bei 0,50. Bei Betrachtung der Riechschwelle für Butanol ergab sich rechts ein Korrelationskoeffizient von 0,31 sowie links von 0,30. Für den Diskriminationstest zeigte sich auf der rechten Nasenseite ein Korrelationskoeffizient von 0,45 und auf der linken Nasenseite von 0,37. Der Korrelationskoeffizient für den Identifikationstest betrug rechts 0,57 und links 0,67 (Tab. 7.10).

	Korrelationskoeffizient	Signifikanz
SDI rechts	0,64	p = 0,001
SDI links	0,50	p = 0,011
Butanol rechts	0,31	p = 0,131
Butanol links	0,30	p = 0,144
Diskrimination rechts	0,45	p = 0,025
Diskrimination links	0,37	p = 0,067
Identifikation rechts	0,57	p = 0,003
Identifikation links	0,67	p = 0,000

Tab. 7.10: Darstellung der Korrelationskoeffizienten nach Spearman und der Signifikanzen für den SDI-Score und die Werte der Subtests zwischen Tag 1 und Tag 15 der Kontrollgruppe

## 7.2. Schwellentest Rose

### 7.2.1. Auswertung des Schwellentests Rose für beide Nasenseiten

Die Daten für den Schwellentest für Rose wurden jeweils von 25 Probanden der Trainings- sowie der Kontrollgruppe erfasst. Die erreichten Punktzahlen wurden zu Beginn ebenfalls auf Normalverteilung



getestet, wobei sich lediglich bei der Berechnung der Differenz zwischen Tag 1 und Tag 15 der linken Nasenseite der Kontrollgruppe keine Normalverteilung ergab.

Die erreichten Punktzahlen lagen an Tag 1 in der Trainingsgruppe rechts im Bereich von 4,00 bis 14,50 Punkten und links zwischen 3,50 und 15,50 Punkten. In der Kontrollgruppe lagen die erreichten Punktzahlen rechts zwischen 2,75 und 12,50 Punkten sowie links zwischen 3,50 und 13,50 Punkten. An Tag 15 wurden in der Trainingsgruppe rechts 2,50 bis 15,75 Punkte und links 2,75 bis 15,25 Punkte erreicht. Die Spanne lag in der Kontrollgruppe rechts zwischen 3,50 und 15,50 Punkten und links zwischen 3,50 und 15,75 Punkten.

Da wie oben beschrieben bei der Differenz der linken Seite keine Normalverteilung vorlag, wurde für den Vergleich zwischen Tag 1 und Tag 15 für die linke Nasenseite der Wilcoxon-Test ausgewählt. Für die rechte Seite wurde der t-Test für verbundene Stichproben verwendet.

Es ergab sich für keine Nasenseite eine signifikante Veränderung (Trainingsgruppe rechts  $p = 0,410$ , Trainingsgruppe links  $p = 0,429$ , Kontrollgruppe rechts  $p = 0,089$ , Kontrollgruppe links  $p = 0,137$ ).

In der Trainingsgruppe lag der Median an Tag 1 rechts bei 7,75 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 4,38 (Mittelwert mit Standardabweichung  $8,64 \pm 2,65$  Punkte) und an Tag 15 bei 8,00 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 5,13 (Mittelwert mit Standardabweichung  $8,03 \pm 3,50$  Punkte). Links lag der Median an Tag 1 bei 8,50 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 4,25 (Mittelwert mit Standardabweichung  $8,82 \pm 3,06$  Punkte) sowie an Tag 15 bei 9,50 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 4,38 (Mittelwert mit Standardabweichung  $9,48 \pm 3,26$  Punkte). In der Kontrollgruppe betrug der Median an Tag 1 rechts 7,50 Punkte bei einem Interquartilsabstand von 4,13 (Mittelwert mit Standardabweichung  $7,75 \pm 2,83$  Punkte) und an Tag 15 8,25 Punkte bei einem Interquartilsabstand von 6,13 (Mittelwert mit Standardabweichung  $8,70 \pm 3,23$  Punkte). Auf der linken Seite ergab sich an Tag 1 ein Median von 7,50 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 3,75 (Mittelwert mit Standardabweichung  $7,77 \pm 2,38$  Punkte) sowie an Tag 15 ein Median von 8,75 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 6,63 (Mittelwert mit Standardabweichung  $9,09 \pm 3,57$  Punkte).

In der Trainingsgruppe konnten rechts 10 Probanden ihren Score verbessern, 15 Probanden schnitten schlechter als am ersten Tag ab. Auf der linken Seite erreichten an Tag 15 13 Probanden einen höheren Wert, 10 Probanden erreichten schlechtere Werte und zwei Probanden erzielten die gleiche Punktzahl wie am ersten Tag. In der Kontrollgruppe verbesserten sich rechts 16 Probanden, 9 Probanden konnten zum zweiten Termin lediglich niedrigere Werte erzielen. Links erreichten 15 Probanden ein besseres Ergebnis, die Riechleistung von 9 Probanden verschlechterte sich und ein Proband bestätigte den Ausgangswert.

Im Anschluss an den Vergleich zwischen Tag 1 und Tag 15 schloss sich wiederum der Vergleich zwischen Trainings- und Kontrollgruppe an. Hierfür wurde wieder der Mann-Whitney-U-Test verwendet, da keine Normalverteilung vorlag.

Es konnten hierbei keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sowie der Differenz zwischen Tag 1 und Tag 15 beider Gruppen erfasst werden (Rose rechts Tag 1  $p = 0,454$ , Rose links Tag 1  $p = 0,214$ . Rose rechts Tag 15  $p = 0,426$ . Rose links Tag 15  $p = 0,669$ , Differenz rechts  $p = 0,091$ , Differenz links  $p = 0,465$ ). Die p-Werte und die errechneten Mediane sowie die Mittelwerte sind in der folgenden Tabelle (Tab. 7.11) aufgeführt:

	Median	Mittelwert mit SD	Signifikanz
<b>Rose rechts Tag 1</b>			
Trainingsgruppe	7,75	8,64 $\pm$ 2,65	
Kontrollgruppe	7,50	7,75 $\pm$ 2,83	
			$p = 0,454$
<b>Rose links Tag 1</b>			
Trainingsgruppe	8,50	8,82 $\pm$ 3,06	
Kontrollgruppe	7,50	7,77 $\pm$ 2,38	
			$p = 0,214$
<b>Rose rechts Tag 15</b>			
Trainingsgruppe	8,00	8,03 $\pm$ 3,50	
Kontrollgruppe	8,25	8,70 $\pm$ 3,23	
			$p = 0,426$
<b>Rose links Tag 15</b>			
Trainingsgruppe	9,50	9,48 $\pm$ 3,26	
Kontrollgruppe	8,75	9,09 $\pm$ 3,57	
			$p = 0,669$
<b>Differenz rechts (Tag 1 – Tag 15)</b>			
Trainingsgruppe	-1,00	-0,61 $\pm$ 3,64	
Kontrollgruppe	+1,00	+0,95 $\pm$ 2,68	
			$p = 0,091$
<b>Differenz links (Tag 1 – Tag 15)</b>			
Trainingsgruppe	+0,25	+0,66 $\pm$ 3,20	
Kontrollgruppe	+0,50	+1,32 $\pm$ 3,13	
			$p = 0,465$

Tab 7.11: Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe miteinander sowie der errechneten Mediane und Mittelwerte mit Standardabweichung der Riechschwelle für Rose für beide Nasenseiten

### 7.2.2. Auswertung des Schwellentests für Rose für die Nasenseite mit der niedrigeren Punktzahl

Die Nasenseite mit der niedrigeren Punktzahl im Schwellentest für Rose an Tag 1 wurde ausgewählt und mit derselben Seite an Tag 15 verglichen.

Im anfänglichen Test auf Normalverteilung zeigte sich lediglich in der Kontrollgruppe an Tag 1 und der Trainingsgruppe an Tag 15 sowie bei den Differenzen zwischen Tag 1 und Tag 15 für beide Gruppen eine Normalverteilung. Es ergab sich keine Normalverteilung für die Trainingsgruppe an Tag 1 und für die Kontrollgruppe an Tag 15.

Die Spanne der erzielten Punkte im Schwellentest reichte an Tag 1 in der Trainingsgruppe von 3,50 bis 14,50 Punkten und in der Kontrollgruppe von 2,75 bis 12,50 Punkten. An Tag 15 erzielten die Probanden in der Trainingsgruppe zwischen 2,50 und 15,75 Punkten sowie die Kontrollprobanden zwischen 3,50 und 15,50 Punkten.

Im ersten Test wurden die Ergebnisse von Tag 1 mit den Ergebnissen von Tag 15 verglichen. Hierzu wurde für beide Gruppen aufgrund der nicht vorhandenen Normalverteilung der Wilcoxon-Test angewendet.

Hierbei zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung in der Kontrollgruppe ( $p = 0,006$ ). Für die Trainingsgruppe ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Messterminen ( $p = 0,115$ ). In der Trainingsgruppe lag der Median an Tag 1 bei 7,50 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 1,88 (Mittelwert mit Standardabweichung  $7,28 \pm 2,32$  Punkte) und an Tag 15 bei 8,25 Punkten bei einem Interquartilsabstand von 6,38 (Mittelwert mit Standardabweichung  $8,60 \pm 3,82$  Punkte). In der Kontrollgruppe betrug der Median an Tag 1 6,75 Punkte bei einem Interquartilsabstand von 3,75 (Mittelwert mit Standardabweichung  $6,81 \pm 2,64$  Punkte) sowie an Tag 15 8,50 Punkte bei einem Interquartilsabstand von 6,13 (Mittelwert mit Standardabweichung  $8,66 \pm 3,39$  Punkte).

In der Trainingsgruppe erreichten an Tag 15 insgesamt 14 Probanden eine höhere Punktzahl als an Tag 1, während elf Probanden eine niedrigere Punktzahl erreichten. In der Kontrollgruppe konnten 19 Probanden ihren Score verbessern, sechs Probanden erzielten am zweiten Messtermin weniger Punkte als zu Beginn.

Im zweiten Test wurde die Trainingsgruppe mit der Kontrollgruppe verglichen. Aufgrund der oben erwähnten nicht vorliegenden Normalverteilung wurde hierzu der Mann-Whitney-Test genutzt. Lediglich für den Vergleich der Differenz zwischen Tag 1 und Tag 15 von beiden Gruppen konnte der t-Test für unabhängige Stichproben angewendet werden.

Die Ergebnisse lieferten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen sowie zwischen der Differenz Tag 1 – Tag 15 von Trainings- und Kontrollgruppe (Rose Tag 1  $p = 0,392$ , Rose

Tag 15  $p = 1,000$ , Differenz Tag 1 – Tag 15  $p = 0,563$ ). Diese Ergebnisse finden eine grafische Darstellung in folgender Tabelle (Tab. 7.12):

	Median	Mittelwert mit SD	Signifikanz
<b>Rose Tag 1</b>			
Trainingsgruppe	7,50	7,28 $\pm$ 2,32	
Kontrollgruppe	6,75	6,81 $\pm$ 2,64	
			$p = 0,392$
<b>Rose Tag 15</b>			
Trainingsgruppe	8,25	8,60 $\pm$ 3,82	
Kontrollgruppe	8,50	8,66 $\pm$ 3,39	
			$p = 1,000$
<b>Differenz</b>			
<b>(Tag 1 – Tag 15)</b>			
Trainingsgruppe	1,00	1,32 $\pm$ 3,46	
Kontrollgruppe	1,50	1,85 $\pm$ 2,96	
			$p = 0,563$

Tab. 7.12: Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe miteinander sowie der errechneten Mediane und Mittelwerte mit Standardabweichung der Riechschwelle für Rose für die Nasenseite mit der niedrigeren Punktzahl

### 7.2.3. Berechnung der Korrelationskoeffizienten für den Schwellentest Rose zu beiden Zeitpunkten

Auch für den Schwellentest Rose wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen den beiden Messzeitpunkten Tag 1 und Tag 15 für die Kontrollgruppe berechnet.

Für die rechte Nasenseite ergab sich ein Korrelationskoeffizient von 0,67, auf der linken Nasenseite betrug der Korrelationskoeffizient 0,50 (Tab. 7.13).

	Korrelationskoeffizient	Signifikanz
Rose rechts	0,67	$p = 0,000$
Rose links	0,50	$p = 0,011$

Tab. 7.13: Darstellung der Korrelationskoeffizienten nach Spearman und der Signifikanzen für den Schwellentest Rose zwischen Tag 1 und Tag 15 der Kontrollgruppe

### 7.3. Bulbusvolumetrie

#### 7.3.1. Auswertung der Bulbusvolumetrie für beide Seiten

Die in die Auswertung eingeschlossenen Daten umfassen die errechneten Volumina von 19 Trainingsprobanden sowie von 21 Kontrollprobanden. Die übrigen Probanden mussten aufgrund von schlechter Qualität der MRT-Bilder ausgeschlossen werden.

Auch bei der Auswertung der Bulbusvolumetrie wurde das gemessene Volumen des Bulbus olfactorius zunächst auf Normalverteilung getestet. Es zeigte sich, dass die Werte der Kontrollgruppe an Tag 1 und Tag 15 links sowie die Differenz zwischen Tag 1 und Tag 15 links in der Kontrollgruppe nicht normalverteilt waren. Die Werte der Trainingsprobanden waren zu allen Messzeitpunkten normalverteilt.

Die gemessenen Größen des Bulbus olfactorius reichten an Tag 1 in der Trainingsgruppe rechts von 39,73 mm<sup>3</sup> bis 90,81 mm<sup>3</sup> und links von 37,42 mm<sup>3</sup> bis 85,17 mm<sup>3</sup>. In der Kontrollgruppe reichte die Spanne rechts von 29,03 mm<sup>3</sup> bis 66,53 mm<sup>3</sup> sowie links von 35,20 mm<sup>3</sup> bis 70,10 mm<sup>3</sup>. An Tag 15 lag die Spanne in der Trainingsgruppe rechts zwischen 36,95 mm<sup>3</sup> und 85,82 mm<sup>3</sup> und links zwischen 34,22 mm<sup>3</sup> und 88,49 mm<sup>3</sup>, in der Kontrollgruppe rechts zwischen 31,74 mm<sup>3</sup> und 71,00 mm<sup>3</sup> und links zwischen 35,16 mm<sup>3</sup> und 74,26 mm<sup>3</sup>.

Zum Vergleich zwischen Tag 1 und Tag 15 wurde für die rechten Bulbi olfactorii der t-Test für verbundene Stichproben verwendet, für die linken Bulbi aufgrund der nicht vorhandenen Normalverteilung hingegen der Wilcoxon-Test.

Es konnten für keine Bulbusseite signifikante Größenveränderungen zwischen Tag 1 und Tag 15 nachgewiesen werden (Trainingsgruppe rechts  $p = 0,610$ , Trainingsgruppe links  $p = 0,573$ , Kontrollgruppe rechts  $p = 0,601$ , Kontrollgruppe links  $p = 0,305$ ).

In der Trainingsgruppe lag der Median rechts an Tag 1 bei 61,26 mm<sup>3</sup> bei einem Interquartilsabstand von 18,41 (Mittelwert mit Standardabweichung 61,80 mm<sup>3</sup>  $\pm$  13,66 mm<sup>3</sup>), an Tag 15 bei 59,58 mm<sup>3</sup> bei einem Interquartilsabstand von 22,16 (Mittelwert mit Standardabweichung 61,35 mm<sup>3</sup>  $\pm$  13,74 mm<sup>3</sup>). Links ergab sich für die Trainingsgruppe an Tag 1 ein Median von 57,45 mm<sup>3</sup> bei einem Interquartilsabstand von 14,35 (Mittelwert mit Standardabweichung 58,92 mm<sup>3</sup>  $\pm$  11,86 mm<sup>3</sup>) und an Tag 15 ein Median von 57,35 mm<sup>3</sup> bei einem Interquartilsabstand von 12,81 (Mittelwert mit Standardabweichung 59,54 mm<sup>3</sup>  $\pm$  13,16 mm<sup>3</sup>). In der Kontrollgruppe betrug der Median an Tag 1 rechts 47,55 mm<sup>3</sup> bei einem Interquartilsabstand von 15,73 (Mittelwert mit Standardabweichung 48,94 mm<sup>3</sup>  $\pm$  10,06 mm<sup>3</sup>) und an Tag 15 46,73 mm<sup>3</sup> bei einem Interquartilsabstand von 14,34 (Mittelwert mit Standardabweichung 48,32 mm<sup>3</sup>  $\pm$  10,31 mm<sup>3</sup>). Auf der linken Seite lagen die Werte an Tag 1 im Median bei 44,06 mm<sup>3</sup> bei einem Interquartilsabstand von 17,86 (Mittelwert mit Standardabweichung 47,96 mm<sup>3</sup>  $\pm$  10,76 mm<sup>3</sup>) und an Tag 15

bei 45,62 mm<sup>3</sup> bei einem Interquartilsabstand von 9,35 (Mittelwert mit Standardabweichung 48,46 mm<sup>3</sup> ± 10,39 mm<sup>3</sup>).

In der Trainingsgruppe konnte insgesamt an Tag 15 rechts bei acht Probanden ein größeres Volumen gemessen werden, während bei 11 Probanden ein geringeres Volumen gemessen wurde. Auf der linken Seite wiesen an Tag 15 11 Probanden ein größeres Bulbusvolumen auf, bei acht Probanden wurde ein geringeres Volumen nachgewiesen. In der Kontrollgruppe nahm das Volumen rechts bei neun Probanden zu, bei 12 Probanden dagegen ab. Links zeigte sich im Vergleich zu Tag 1 bei 14 Probanden eine Größenzunahme, bei sieben Probanden hingegen eine Größenabnahme der Bulbi olfactorii.

Beim Vergleich der Gruppen untereinander wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt, da die Kontrollgruppe links keine Normalverteilung aufwies.

Hierbei wurden für die verglichenen Tage und Seiten statistisch signifikante Ergebnisse erzielt, wobei die Bulbi olfactorii an Tag 15 signifikant größere Volumina aufwiesen (Bulbus rechts Tag 1  $p = 0,004$ , Bulbus links Tag 1  $p = 0,005$ , Bulbus rechts Tag 15  $p = 0,003$ , Bulbus links Tag 15  $p = 0,006$ ). Die statistische Auswertung der Differenzen lieferte hingegen keine signifikanten Ergebnisse (Differenz rechts  $p = 0,946$ , Differenz links  $p = 0,616$ ). Die errechneten Mediane und Mittelwerte sowie die zugehörigen Signifikanzen finden sich in nachfolgender Tabelle (Tab. 7.14) dargestellt.

	Median	Mittelwert mit SD	Signifikanz
<b>Bulbus rechts Tag 1</b>			
Trainingsgruppe	61,2624	61,80 ± 13,66	
Kontrollgruppe	47,5460	48,94 ± 10,06	
			p = 0,004
<b>Bulbus links Tag 1</b>			
Trainingsgruppe	57,4488	58,92 ± 11,86	
Kontrollgruppe	44,0606	47,96 ± 10,76	
			p = 0,005
<b>Bulbus rechts Tag 15</b>			
Trainingsgruppe	59,5812	61,35 ± 13,74	
Kontrollgruppe	46,7258	48,32 ± 10,31	
			p = 0,003
<b>Bulbus links Tag 15</b>			
Trainingsgruppe	57,3463	59,54 ± 13,16	
Kontrollgruppe	45,6188	48,46 ± 10,39	
			p = 0,006
<b>Differenz rechts (Tag 1 – Tag 15)</b>			
Trainingsgruppe	-1,2918	-0,4543 ± 3,8138	
Kontrollgruppe	-0,5741	-0,6262 ± 5,3967	
			p = 0,946
<b>Differenz links (Tag 1 – Tag 15)</b>			
Trainingsgruppe	+0,5327	+0,6151 ± 4,5478	
Kontrollgruppe	+0,8407	+0,5048 ± 6,2429	
			p = 0,616

Tab. 7.14: Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe miteinander sowie der errechneten Mediane und Mittelwerte mit Standardabweichung [mm<sup>3</sup>] der Bulbusvolumetrie für beide Seiten

### 7.3.2. Auswertung der Bulbusvolumetrie für die Seite mit dem kleineren Bulbusvolumen

Im Test auf Normalverteilung ergab sich für die Kontrollgruppe an beiden Messterminen keine Normalverteilung. Die Ergebnisse der Trainingsgruppe sowie die Differenzen zwischen Tag 1 und Tag 15 waren normalverteilt.

Die Spanne der errechneten Volumina reichten an Tag 1 in der Trainingsgruppe von 37,42 mm<sup>3</sup> bis 85,17 mm<sup>3</sup> sowie in der Kontrollgruppe von 29,03 mm<sup>3</sup> bis 66,53 mm<sup>3</sup>. An Tag 15 lagen die Volumina der Bulbi olfactorii in der Trainingsgruppe zwischen 34,22 mm<sup>3</sup> und 88,49 mm<sup>3</sup> und in der Kontrollgruppe zwischen 31,74 mm<sup>3</sup> und 71,00 mm<sup>3</sup>.

Für den Vergleich von Tag 1 mit Tag 15 wurde aufgrund der nicht vorhandenen Normalverteilung für die Kontrollgruppe der Wilcoxon-Test verwendet. Für die Trainingsgruppe wurde der t-Test für verbundene Stichproben genutzt.

Es ergab sich für keine der beiden Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tag 1 und Tag 15 (Trainingsgruppe  $p = 0,105$ , Kontrollgruppe  $p = 0,339$ ). An Tag 1 lag der Median in der Trainingsgruppe bei  $56,71 \text{ mm}^3$  bei einem Interquartilsabstand von 12,20 (Mittelwert mit Standardabweichung  $57,77 \pm 12,07 \text{ mm}^3$ ) und an Tag 15 bei  $57,35 \text{ mm}^3$  bei einem Interquartilsabstand von 12,90 (Mittelwert mit Standardabweichung  $59,04 \pm 12,88 \text{ mm}^3$ ). In der Kontrollgruppe errechnete sich an Tag 1 ein Median von  $43,98 \text{ mm}^3$  bei einem Interquartilsabstand von 15,48 (Mittelwert mit Standardabweichung  $46,46 \pm 10,44 \text{ mm}^3$ ) sowie an Tag 15 ein Median von  $44,70 \text{ mm}^3$  bei einem Interquartilsabstand von 11,24 (Mittelwert mit Standardabweichung  $47,16 \pm 10,27 \text{ mm}^3$ ).

Es konnte bei 12 von 19 Trainingsprobanden am zweiten Messtermin ein größeres Bulbusvolumen gemessen werden, bei sieben Probanden wurde ein kleineres Volumen gemessen. In der Kontrollgruppe wurde bei 13 von 21 Probanden ein größeres Volumen erzielt, acht Probanden erreichten ein geringeres Bulbusvolumen.

Anschließend folgte der Vergleich zwischen Trainings- und Kontrollgruppe. Hierzu wurde wegen nicht vorliegender Normalverteilung in der Kontrollgruppe an beiden Messterminen der Mann-Whitney-Test verwendet.

Es zeigte sich zu beiden Messzeitpunkten ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (Bulbusvolumen Tag 1  $p = 0,006$ , Bulbusvolumen Tag 15  $p = 0,005$ ), die Bulbi olfactorii der Trainingsprobanden waren signifikant größer als die Bulbi olfactorii der Kontrollprobanden. Allerdings gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Differenz zwischen Tag 1 und Tag 15 von Trainings- und Kontrollgruppe ( $p = 0,860$ ). Die Ergebnisse sind in nachfolgender Tabelle (Tab. 7.15) nochmals aufgeführt:



	Median	Mittelwert mit SD	Signifikanz
<b>Bulbus Tag 1</b>			
Trainingsgruppe	56,7108	57,77 ± 12,07	
Kontrollgruppe	43,9785	46,46 ± 10,44	
			p = 0,006
<b>Bulbus Tag 15</b>			
Trainingsgruppe	57,3464	59,04 ± 12,88	
Kontrollgruppe	44,6961	47,16 ± 10,27	
			p = 0,005
<b>Differenz</b>			
<b>(Tag 1 – Tag 15)</b>			
Trainingsgruppe	1,0050	1,27 ± 3,25	
Kontrollgruppe	0,8407	0,71 ± 4,73	
			p = 0,860

Tab. 7.15: Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe miteinander sowie der errechneten Mediane und Mittelwerte mit Standardabweichung [mm<sup>3</sup>] der Bulbusvolumetrie für die Seite mit dem kleineren Bulbusvolumen

### 7.3.3. Auswertung der Hyposmiker

Zum Abschluss sollen auch hier die Ergebnisse der Hyposmiker genannt werden.

Von den insgesamt 19 Hyposmikern mussten bei der Bulbusvolumetrie einer der neun Trainingsprobanden sowie zwei der zehn Kontrollprobanden aufgrund der schlechten Datenqualität ausgeschlossen werden, sodass acht Trainings- und acht Kontrollprobanden eingeschlossen werden konnten.

Im Test auf Normalverteilung zeigte sich, dass die Kontrollgruppe an Tag 15 keine Normalverteilung aufwies. Die übrigen Daten waren normalverteilt.

Für die Trainingsprobanden ergaben sich an Tag 1 Bulbusvolumina zwischen 47,77 mm<sup>3</sup> und 90,81 mm<sup>3</sup> sowie für die Kontrollprobanden Volumina zwischen 35,20 mm<sup>3</sup> und 61,73 mm<sup>3</sup>. An Tag 15 lagen die gemessenen Werte in der Trainingsgruppe zwischen 39,80 mm<sup>3</sup> und 85,82 mm<sup>3</sup> und in der Kontrollgruppe zwischen 35,16 mm<sup>3</sup> und 69,67 mm<sup>3</sup>.

Für den Vergleich zwischen Tag 1 und Tag 15 wurde für die Trainingsgruppe der t-Test für verbundene Stichproben und für die Kontrollgruppe aufgrund der nicht vorliegenden Normalverteilung an Tag 15 der Wilcoxon-Test verwendet.

Es ergaben sich für keine der beiden Gruppen statistisch signifikante Veränderungen zwischen den beiden Messterminen (Trainingsgruppe p = 0,755, Kontrollgruppe p = 0,779).

An Tag 1 lag der Median in der Trainingsgruppe bei 62,20 mm<sup>3</sup> bei einem Interquartilsabstand von 14,71 (Mittelwert mit Standardabweichung 63,14 ± 13,12 mm<sup>3</sup>) und an Tag 15 bei 62,15 mm<sup>3</sup> bei einem Interquartilsabstand von 22,13 (Mittelwert mit Standardabweichung 62,50 ± 14,66 mm<sup>3</sup>). In der Kontroll-

gruppe ergab sich an Tag 1 ein Median von 45,39 mm<sup>3</sup> bei einem Interquartilsabstand von 11,09 (Mittelwert mit Standardabweichung 44,66 ± 8,58 mm<sup>3</sup>) sowie an Tag 15 ein Median von 42,28 mm<sup>3</sup> bei einem Interquartilsabstand von 8,05 (Mittelwert mit Standardabweichung 45,18 ± 10,63 mm<sup>3</sup>).

Zusammenfassend wurde in der Trainingsgruppe bei vier Probanden ein größeres und bei vier Probanden ein geringeres Bulbusvolumen gemessen. In der Kontrollgruppe wiesen an Tag 15 vier Probanden ein größeres und vier Probanden ein geringeres Volumen des Bulbi olfactorii auf.

Der anschließende Vergleich zwischen der Trainings- und Kontrollgruppe wurde aufgrund der nicht vorliegenden Normalverteilung in der Kontrollgruppe an Tag 15 mittels Mann-Whitney-Test und für Tag 1 und die Differenz zwischen Tag 1 und Tag 15 mittels t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt.

Hierbei ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe an Tag 1 und Tag 15, wobei wiederum die Bulbi olfactorii der Trainingsprobanden statistisch größer waren, die Differenzen zwischen Tag 1 und Tag 15 zeigte keine signifikanten Unterschiede (Bulbus Tag 1  $p = 0,005$ , Bulbus Tag 15  $p = 0,021$ , Differenz  $p = 0,647$ ). Die Ergebnisse sind nachfolgend nochmals dargestellt (Tab. 7.16):

	Median	Mittelwert mit SD	Signifikanz
<b>Bulbus Tag 1</b>			
Trainingsgruppe	62,1952	63,14 ± 13,12	
Kontrollgruppe	45,3932	44,66 ± 8,58	
			$p = 0,005$
<b>Bulbus Tag 15</b>			
Trainingsgruppe	62,1543	62,50 ± 14,66	
Kontrollgruppe	42,2768	45,18 ± 10,63	
			$p = 0,021$
<b>Differenz</b>			
<b>(Tag 1 – Tag 15)</b>			
Trainingsgruppe	-0,4204	-0,65 ± 5,64	
Kontrollgruppe	+0,4306	+0,52 ± 4,23	
			$p = 0,647$

Tab. 7.16: Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe miteinander sowie der errechneten Mediane und Mittelwerte mit Standardabweichung [mm<sup>3</sup>] der Bulbusvolumetrie der Hyposmiker

#### 7.4. Voxelbasierte Morphometrie

In die voxelbasierte Morphometrie konnten die Daten von jeweils 23 Probanden aus der Trainings- und Kontrollgruppe eingeschlossen werden.

Es wurde eine sogenannte Ganzhirnanalyse durchgeführt, hierbei werden mögliche Größenveränderungen bestimmter Areale im gesamten Gehirn betrachtet. Die p-Werte mussten für eine statistisch signifikante Änderung unter  $p < 0,05$  liegen.

Bei dieser Analyse wurde zunächst Tag 15 mit Tag 1 verglichen (post vs. prae). Hierbei zeigte sich weder für die Trainings- noch für die Kontrollgruppe eine signifikante Größenzunahme bzw. Größenabnahme im Bereich der grauen und weißen Substanz.

Anschließend folgte der Vergleich von Tag 1 mit Tag 15 (prae vs. post), dieser ergab ebenfalls keine signifikanten Veränderungen in der Trainings- und der Kontrollgruppe.

Des Weiteren wurde eine Maske für olfaktorische Areale angewendet. Hierbei lieferte weder der Vergleich von Tag 1 mit Tag 15 (prae vs. post) noch der Vergleich von Tag 15 mit Tag 1 (post vs. prae) statistisch signifikante Veränderungen für beide Gruppen.

### 7.5. Zusammenfassung der Ergebnisse

Beim Vergleich der Differenzen der Riechwerte zwischen Tag 1 und Tag 15 der Trainingsgruppe mit den Differenzen der Kontrollgruppe waren auf beiden Nasenseiten weder im SDI-Score, im Schwellenwert für Butanol und Phenylethylalkohol, im Diskriminationswert noch im Identifikationswert Trainingseffekte zu verzeichnen. Es gab also bei den Differenzen der Riechwerte zwischen dem 1. Tag und dem 15. Tag keine Unterschiede zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe. Es ist deshalb sehr wahrscheinlich, dass die signifikanten Veränderungen der Riechwerte bei der Betrachtung der trainierenden Gruppe bzw. der analogen Kontrollgruppe als falsch positive Ergebnisse angesehen werden müssen.

In der Bulbusvolumetrie gab es zwischen Tag 1 und Tag 15 weder rechts noch links nach 14tägigem Schnüffeltraining eine signifikante Volumenänderung. Auch beim Vergleich der Differenzen zwischen Tag 1 und Tag 15 der Trainingsgruppe mit der Kontrollgruppe ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die zu beiden Messzeitpunkten errechneten signifikanten Unterschiede zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe in der Bulbusvolumetrie für beide Seiten, in der Bulbusvolumetrie der Seite mit dem kleineren Bulbusvolumen sowie in der Bulbusvolumetrie der Hyposmiker sind ebenfalls als falsch positiv zu werten.

Auch in der voxelbasierten Morphometrie war kein Trainingseffekt auf die graue und weiße Hirnsubstanz sowohl global als auch bei Betrachtung spezieller Riechareale messbar.

## 8. Diskussion

### 8.1. Sniffin' Sticks Test

#### 8.1.1. Diskussion des SDI-Scores für beide Nasenseiten

Beim Vergleich des SDI-Scores von Tag 1 mit Tag 15 wurde nach unserer Arbeitshypothese eine Verbesserung des Riechvermögens erwartet. Hummel et al. (Hummel et al. 2009) untersuchten in einer Studie Patienten mit eingeschränktem Riechvermögen (postinfektiös, posttraumatisch oder idiopathisch). Eine Trainingsgruppe durchlief ein zwölfwöchiges Riechtraining, wobei die 40 Patienten zweimal täglich an vier Riechstiften schnüffelten. Anfangs sowie nach 12 Wochen wurde ein Sniffin' Sticks Test durchgeführt, um mögliche Veränderungen des Riechvermögens zu erfassen. Eine Kontrollgruppe wurde ebenfalls an beiden Terminen mittels Sniffin' Sticks Test getestet, deren 16 Teilnehmer absolvierten allerdings kein Riechtraining. Hummel et al. konnten zeigen, dass sich das Riechvermögen in der Trainingsgruppe verbesserte, der SDI-Score war nach dem Riechtraining signifikant größer als zu Beginn (im Durchschnitt um 10,3 Punkte) und die Riechschwelle für Rose war gesunken (im Durchschnitt 4,6 Punkte mehr). Im Gegensatz dazu konnte bei der Kontrollgruppe keine signifikante Veränderung festgestellt werden.

In der hier durchgeführten Studie wird im Folgenden ausschließlich der Vergleich von der Trainingsgruppe mit der Kontrollgruppe anhand der Differenzen zwischen Tag 1 und Tag 15 diskutiert. Es wird davon ausgegangen, dass die signifikanten Ergebnisse beim Vergleich zwischen der Trainings- mit der Kontrollgruppe an Tag 1 oder Tag 15 aufgrund eines systematischen Fehlers bei der Durchführung des Riechtests falsch positiv sind. Ebenso scheinen die signifikanten Verbesserungen der Trainingsprobanden beim SDI-Score rechts, beim SDI-Score der Nasenseite mit der niedrigeren Punktzahl, beim Diskriminationstest der Nasenseite mit der niedrigeren Punktzahl, beim Identifikationstest auf der rechten Nasenseite und der Nasenseite mit der niedrigeren Punktzahl, beim SDI-Score der Hyposmiker sowie die signifikanten Verbesserungen der Kontrollprobanden beim Vergleich zwischen Tag 1 und Tag 15 falsch positiv zu sein. Dieser systematische Fehler kann bei Betrachtung der Differenzen zwischen Tag 1 und Tag 15 ausgeschaltet werden, sodass ausschließlich diese Werte plausibel sind. Auf dieser Grundlage ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe. Es ist also festzustellen, dass ein 14tägiges Riechtraining sowohl bei Normosmikern als auch bei geringgradig hyposmischen Probanden zu keiner Verbesserung der Riechwerte führt. Für den vermuteten systematischen Fehler könnte beispielsweise der Umgebungslärm bei der Durchführung des Riechtests mitverantwortlich sein. Außerdem sind die signifikanten Verbesserungen der Kontrollgruppe ohne Riechtraining beim Vergleich zwischen Tag 1 und Tag 15 nicht plausibel zu erklären. Ein weiterer entscheidender Aspekt ist sicherlich die geringe Anzahl der Probanden. Ein größerer Stichprobenumfang

würde die Streumaße verringern, sodass es zu weniger deutlichen Veränderungen des SDI-Scores und damit zu keiner Verfälschung der Ergebnisse führen würde.

Beim Vergleich der Trainingsgruppe mit der Kontrollgruppe wäre aufgrund des Riechtrainings ein signifikant höherer SDI-Score in der Trainingsgruppe zu erwarten gewesen. Die Kontrollgruppe umfasste auch einige wenige Raucher, welche möglicherweise ein schlechteres Riechvermögen als Nichtraucher und damit als die Probanden der Trainingsgruppe aufweisen. Dieser Aspekt konnte allerdings beim Vergleich der gesamten Kontrollgruppe mit der Kontrollgruppe ohne die vier Raucher nicht bestätigt werden: es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden betrachteten Gruppen, sodass der Einfluss der teilnehmenden Raucher vernachlässigt werden kann. Trotzdem sollte in nachfolgenden Studien die Anzahl der pack years der Probanden erfasst werden und angegeben werden, zu welchem Zeitpunkt die letzte Zigarette geraucht wurde, um diesen Einfluss zu minimieren bzw. besser beurteilen zu können. Die Auswirkungen des Rauchens auf das Riechvermögen werden aktuell kontrovers diskutiert und konnten bisher nicht abschließend geklärt werden. So untersuchten beispielsweise Orhan et al. in einer Studie (Orhan et al. 2012) 100 gesunde türkische Probanden auf den Einfluss von Alter, Geschlecht, Rauchen und Bildungsniveau auf das Riechvermögen, wobei ebenfalls der Sniffin' Sticks Test verwendet wurde. Sie konnten zeigen, dass der SDI-Score mit dem Alter abnimmt, dass das Rauchen und das Geschlecht aber keinen Einfluss auf den Riechsinn zu haben scheinen. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse einer Studie von Katotomichelakis et al. (Katotomichelakis et al. 2007): sie verglichen das Riechvermögen von Rauchern und Nichtrauchern mittels Sniffin' Sticks Test und wiesen dabei bei Rauchern niedrigere Punktzahlen im Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest und somit auch einen geringeren SDI-Score nach. Diese Ergebnisse waren statistisch signifikant. Außerdem konnte eine negative Korrelation zwischen dem erreichten SDI-Score und der Anzahl der pack years festgestellt werden, d.h. zunehmende Dauer und Menge des Zigarettenkonsums sorgen für eine stärkere Riechminderung. Dieser dosisabhängige Zusammenhang wurde auch durch Vennemann et al. belegt (Vennemann et al. 2008). Hier wurde gezeigt, dass moderates Rauchen von bis zu 15 Zigaretten pro Tag einen schädigenden Einfluss auf den Riechsinn ausübt, während ein Zigarettenkonsum von > 20 Zigaretten pro Tag auch zu einem Abfall der Geschmacksfunktion führt. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass akutes Rauchen zu einer reversiblen Schädigung und chronisches Rauchen zu einer dauerhaften Schädigung des Riechsinn führt (Gudziol et al. 2013).

Keinen Einfluss auf die fehlende Signifikanz dürfte die Verwendung der Sniffin' Sticks Test-Batterie gehabt haben, denn die Test-Retest-Reliabilität des Sniffin' Sticks Tests gilt als sehr hoch. Der Korrelationskoeffizient des SDI-Scores lag nach zehn Tagen bei Hummel et al. bei 0,72 (Hummel et al. 1997). Auch Albrecht et al. konnten zeigen, dass sich bei gesunden Probanden bei Testwiederholung die Punktzahl im Schwellentest sowohl über einen kurzen Zeitraum von 35 Minuten und 105 Minuten als

auch einen längeren Zeitraum von einem Monat nicht signifikant änderte (Albrecht et al. 2008). Auch für den Identifikationstest konnte eine gute Reliabilität nachgewiesen werden (Hummel et al. 2001). Des Weiteren zeigten Haehner et al. eine hohe Test-Retest-Reliabilität sowohl für den einfachen als auch für den ausgeweiteten Sniffin' Sticks Test mit 32 statt 16 Duftstoffen im Diskriminations- und Identifikationstest bei Normalpersonen sowie bei Patienten mit Riechstörungen (Haehner et al. 2009). Sorokowska et al. konnten die hohe Test-Retest Reliabilität des ausgeweiteten Identifikationstests für gesunden Probanden sowie für Patienten mit Riechstörungen bestätigen (Sorokowska et al. 2015). Grundsätzlich findet sich in der Literatur also eine hohe Test-Retest Reliabilität mit hohen Korrelationskoeffizienten. In der hier vorliegenden Studie waren die Korrelationskoeffizienten jedoch deutlich niedriger: anstelle eines Korrelationskoeffizienten von 0,72 bei Hummel et al. (Hummel et al. 1997) ergaben sich Korrelationskoeffizienten von rechts 0,64 und links 0,50. Mögliche Ursache für die niedrigeren Korrelationskoeffizienten ist ein systematischer Fehler bei der Testdurchführung eventuell begünstigt durch externe Störfaktoren wie Umgebungslärm. Solche externen Störgeräusche könnten einen negativen Einfluss auf die Konzentrationsfähigkeit der Probanden und damit auf das nicht signifikante Testergebnis gehabt haben. So ist zu erwähnen, dass der Sniffin' Sticks Test im MRT-Gebäude unweit des Magnetresonanztomographen in einem nicht störungsfreien Raum durchgeführt wurde. So störten z. T. anwesende unruhige Patienten, die auf eine MRT-Untersuchung warteten, den ungestörten Untersuchungsablauf. Als störend muss auch gelegentlicher Baulärm in der Umgebung eingeschätzt werden. Dies sollte unbedingt bei Wiederholungsmessungen und bei der Interpretation meiner Ergebnisse berücksichtigt werden. Deshalb sollte in nachfolgenden Studien eine möglichst ruhige Umgebung zur Testdurchführung gewählt werden.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist das Riechtraining der Trainingsgruppe. Laut Hummel et al. wirkt sich ein solches Riechtraining zumindest bei Patienten mit schlechtem Riechvermögen (Hummel et al. 2009) positiv auf den Riechsinn aus. Ähnliche Ergebnisse erzielte eine Studie von Geißler et al., die eine Verbesserung des Riechvermögens nach Riechtraining bei Patienten nach Infektionen der oberen Atemwege nachwies (Geißler et al. 2014). Mit dem Vergleich der Differenzen zwischen Tag 1 und Tag 15 der Trainings- mit der Kontrollgruppe konnte in meiner Untersuchung eine solche Verbesserung des Riechvermögens durch Riechtraining nicht gezeigt werden. Allerdings handelte es sich in der vorliegenden Dissertation im Gegensatz zu den Probanden von Hummel et al. und Geißler et al. um normalriechende Probanden – also Normosmiker und geringgradige Hyposmiker. Außerdem war das Riechtraining mit 14 Tagen deutlich kürzer als in den vorangehenden Studien (12 Wochen Riechtraining bei Hummel et al. und 32 Wochen Riechtraining bei Geißler et al.). Aus diesem Grund sollte in künftigen Studien die Dauer des Riechtrainings verlängert werden, um eventuell auch bei Normalriechenden einen Trainingseffekt zu erzielen. Beispielsweise wählten Damm et al. einen Zeitraum von 36 Wochen

Riechtraining – die Probanden trainierten in zwei Phasen einmal mit stark überschwelligen und dann mit schwelennahen Riechstoffkonzentrationen (Damm et al. 2014). Zuvor hatten Hummel et al. eine Verbesserung des Riechvermögens nach 12 Wochen Riechtraining aufgezeigt (Hummel et al. 2009). Die Wahl dieser Trainingszeiträume erfolgte willkürlich. Die Wahl des Zeitraumes von zwei Wochen erfolgte in der hier durchgeführten Studie aufgrund von Tierexperimenten, denn bei Mäusen wurde bereits nach wenigen Riechtrainingstagen eine zunehmende Neurogenese im Bulbus olfactorius nachgewiesen. Alonso et al. und Moreno et al. konnten zeigen, dass ein Diskriminations-Riechtraining für sechs (Alonso et al. 2006) bzw. zehn Tage (Moreno et al. 2009) bei Mäusen durch eine Verlängerung der Lebensdauer der Zellen zu einer erhöhten Zahl an Neuronen im Bulbus olfactorius führt (Alonso et al. 2006, Moreno et al. 2009). Welcher Zeitraum für ein Riechtraining bei Hyposmikern letztlich der kürzeste bzw. der effizienteste ist, muss mit weiteren Studien evaluiert werden.

Beim Menschen ist das Riechvermögen möglicherweise auch tagesformabhängig oder die Nasenseiten sind je nach Tageszeit unterschiedlich sensitiv und durchgängig. Diese Punkte lassen sich kaum durch einfache Änderungen im Ablauf ausschalten, sollten aber trotzdem in weiterführenden wissenschaftlichen Arbeiten berücksichtigt werden. Beispielsweise wäre es denkbar, den Probanden ein abschwellendes Nasenspray zur Verfügung zu stellen, welches bei nicht gut durchgängiger Nase eingesetzt werden könnte. Allein die Frage, wann ein solcher Einsatz gerechtfertigt wäre, ist sehr subjektiv und daher auch schlecht zu vergleichen. Ein kontinuierlicher Einsatz über zwei Wochen mehrmals täglich ist in einer Studie mit gesunden Probanden aufgrund der Nebenwirkung einer Arzneimittel-Rhinitis jedoch ausgeschlossen.

In weiterführenden Studien sollte also darauf geachtet werden, dass sowohl Trainings-, als auch Kontrollgruppe nur aus Nichtraucher bzw. nur aus Rauchern mit einer vergleichbaren Anzahl an pack years bestehen, außerdem sollten zwei Stunden Abstand zur letzten Zigarette eingehalten werden. Da mit zunehmendem Alter das Riechvermögen abnimmt (Doty et al. 2011, Sorokowska et al. 2014, Doty und Kamath 2014), sollte wie in der hier durchgeführten Studie eine bestimmte Altersgruppe untersucht werden. Ferner sind eine Ausweitung des Riechtrainings sowie ein erweiterter Stichprobenumfang empfehlenswert.

### **8.1.2.Diskussion des SDI-Scores der Hyposmiker und der Nasenseite mit dem niedrigeren SDI-Score**

Bei der Auswertung der geringgradigen Hyposmiker und der Nasenseite mit dem niedrigeren SDI-Score ergab sich anhand der Differenzen zwischen Tag 1 und Tag 15 beim Vergleich der Trainingsgruppe mit

der Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, sodass auch hier kein Trainingseffekt nachzuweisen ist.

Möglicherweise kann also ein normales Riechvermögen bei Normosmikern oder auch bei geringgradigen Hyposmikern durch das oben beschriebene Riechtraining gar nicht verbessert werden oder der Trainingszeitraum von zwei Wochen ist zu kurz gewählt.

Ein anderer Aspekt ist der im Vergleich zur Literatur schlechtere Korrelationskoeffizient. Eventuell spielen hierbei wie bereits oben diskutiert systematische Fehler bei der Testdurchführung eine Rolle, womit auch die teilweise signifikanten Verbesserungen in der Kontrollgruppe nach 14 Tagen zu erklären sein könnten.

Ein negativer Einfluss des Rauchens aufgrund des Einschlusses von Rauchern in der Kontrollgruppe konnte durch den Vergleich der gesamten Kontrollgruppe mit der reduzierten Kontrollgruppe ohne die teilnehmenden Raucher ausgeschlossen werden.

### **8.1.3. Diskussion des Schwellentests für Butanol und Rose für beide Nasenseiten**

Um mögliche Veränderungen in den einzelnen Subtests des Sniffin' Sticks Tests zu erfassen, wurden diese Testabschnitte nochmals separat ausgewertet.

Für den Butanol-Schwellentest ergaben sich beim Vergleich von der Trainings- mit der Kontrollgruppe anhand der Differenzen zwischen Tag 1 und Tag 15 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Somit ist ein Trainingseffekt auf die Butanol-Wahrnehmungsschwelle allein nicht nachweisbar. Dieses Ergebnis bestätigt Erkenntnisse von Geißler et al., wobei ebenfalls in ihrer Riechtrainingsgruppe – diese umfasste allerdings ausschließlich Hyposmiker – keine Verbesserung im Schwellentest erreicht wurde (Geißler et al. 2014). Bei Hummel et al. konnte hingegen in der Riechtrainingsgruppe – ebenfalls ausschließlich Hyposmiker – eine Verbesserung im Sniffin' Sticks Test mit einer erniedrigten und damit verbesserten Riechschwelle gezeigt werden (Hummel et al. 2009). Hierbei ist anzumerken, dass in beiden Studien anstelle von Butanol Phenylethylalkohol wie in der vorliegenden Studie im Schwellentest verwendet wurde.

Der Schwellentest für Phenylethylalkohol wurde durchgeführt, um herauszufinden, ob sich in der hier durchgeführten Studie im empfindlichen Schwellentest ein Trainingseffekt zeigt. Dass ein Riechtraining mit Phenylethylalkohol zu einem höheren Score im Schwellentest für Rose führen kann, konnte bereits von Hummel et al. und Geißler et al. bestätigt werden, bei denen die Patienten außer mit Phenylethylalkohol auch mit Zitronen-, Eukalyptus- und Nelkenduft trainierten (Hummel et al. 2009, Geißler et al. 2014). Diese Erwartung konnte in der hier vorliegenden Dissertation jedoch nicht bestätigt werden, da sich beim Vergleich der Trainings- mit der Kontrollgruppe anhand der Differenzen zwischen Tag 1 und



Tag 15 kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ergab und somit auch kein Trainingseffekt nachweisbar war.

Im Gegensatz zu vorangegangenen Studien wurden allerdings Normosmiker und geringgradige Hyposmiker untersucht. Möglicherweise spielte auch die verminderte Aufmerksamkeit der Trainingsprobanden durch Ablenkung durch externe Störgeräusche an Tag 15 eine Rolle. Ein weiterer Aspekt ist eventuell auch die Vertrautheit mit dem Test, die am zweiten Messtermin deutlich größer ist als zu Beginn. Diese spielt beim Schwellentest jedoch eine untergeordnete Rolle, da von sieben Wendepunkten lediglich die letzten vier verwendet werden. In weiterführenden Studien sollte das Riechtraining mit Phenylethylalkohol auch bei normalriechenden Probanden über einen verlängerten Trainingszeitraum weiter untersucht werden, am besten wie oben erwähnt mit einer Trainings- und einer Kontrollgruppe, die unter einheitlichen optimalen Testbedingungen getestet werden sollten.

#### **8.1.4. Diskussion des Schwellentests für Butanol und Rose für die Nasenseite mit der niedrigeren Punktzahl**

Bei der Auswertung der Nasenseite mit dem niedrigeren SDI-Score ergaben sich beim Schwellentest für Butanol und auch für Rose anhand der Differenzen zwischen Tag 1 und Tag 15 beim Vergleich der Trainings- mit der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen und damit auch keine signifikante Verbesserung der Trainingsprobanden nach 14tägigem Riechtraining. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Normosmiker und geringgradige Hyposmiker auch bei reduziertem Riechvermögen den Geruchssinn nicht innerhalb von 14 Tagen durch Training verbessern können. Auch die Betrachtung der Subgruppe der geringgradigen Hyposmiker lieferte keine signifikanten Trainingsergebnisse. Somit können die Ergebnisse von (Hummel et al., 2009) bezüglich des Schwellentests Butanol für Hyposmiker in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Allerdings ist anzumerken, dass die Gruppe der untersuchten Hyposmiker mit 9 Trainings- und 10 Kontrollprobanden zu klein ist, um eine statistisch relevante Analyse durchführen zu können. Außerdem umfasste die Trainingsgruppe Normosmiker und geringgradige Hyposmiker im Vergleich zu postviralen Hyposmikern bei vorangegangenen Studien (Hummel et al. 2009, Geißler et al. 2014).

Der Einfluss des Rauchens kann auch hier aufgrund des nicht signifikanten Unterschiedes zwischen der gesamten Kontrollgruppe und der Kontrollgruppe ohne Raucher ausgeschlossen werden. Möglicherweise liegt dies an der geringen Anzahl von vier Rauchern in der Kontrollgruppe oder der zeitliche Abstand zur letzten gerauchten Zigarette lag länger als 2h zurück (Gudziol et al. 2013). Eventuell spielen aber auch individuelle Faktoren wie das tagesformabhängige Riechen, leichte sinunasale Infekte oder geschwollene Nasenschleimhäute sowie eine störende Geräuschkulisse und andere aufmerksam-

keitsmindernde Faktoren eine Rolle. Deshalb sollten solche Störfaktoren in nachfolgenden Studien wie beispielsweise durch eine garantiert ruhige Umgebung oder sogar schalldichte Räume möglichst minimiert werden. Auch die Ausweitung des Stichprobenumfangs ist ebenso wie die Verlängerung des Trainingszeitraumes empfehlenswert, um dem Riechtraining eine stärkere Gewichtung zuzuschreiben.

#### **8.1.5. Diskussion des Diskriminationstests für beide Nasenseiten**

Bei der Betrachtung der rechten und linken Nasenseite konnten beim Vergleich der Differenzen zwischen Tag 1 und Tag 15 der Trainings- mit der Kontrollgruppe ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erfasst werden. Ein positiver Effekt des Riechtrainings in der Trainingsgruppe auf die Diskriminationsfähigkeit kann somit nicht nachgewiesen werden. Auch in der Studie von Hummel et al. konnte keine signifikante Veränderung im Diskriminationstest erreicht werden (Hummel et al. 2009), wohingegen Geißler et al. einen solchen signifikanten Unterschied in der Diskriminationsfähigkeit der Patienten aufzeigten (Geißler et al. 2014). Möglicherweise sind also statistisch signifikante Veränderungen in den Subtests des Sniffin' Sticks Tests ausschließlich bei postviralen Hyposmikern und beispielsweise bei Parkinsonpatienten (Haehner et al. 2013), welche in den vorangehenden Studien untersucht wurden, zu erwarten.

Laut einer Studie von Katotomichelakis et al. wäre ein deutlich schlechteres Abschneiden von Rauchern im Diskriminations- und Identifikationstest des Sniffin' Sticks Tests im Vergleich zu Nichtraucher zu erwarten gewesen (Katotomichelakis et al. 2007). In der hier vorliegenden Dissertation konnte allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen der gesamten Kontrollgruppe mit den teilnehmenden Rauchern und der Kontrollgruppe ohne die teilnehmenden Raucher nachgewiesen werden. Möglicherweise ist die Anzahl der vier rauchenden Kontrollprobanden zu gering, um einen Einfluss auf das Testergebnis zu nehmen.

#### **8.1.6. Diskussion des Diskriminationstests für die Nasenseite mit der niedrigeren Punktzahl**

Bei Betrachtung der Nasenseite mit der niedrigeren Punktzahl ergab sich beim Vergleich der Differenzen zwischen Tag 1 und Tag 15 der Trainingsgruppe mit der Kontrollgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Es kann also auch hierbei von keinem Trainingseffekt auf die Diskriminationsfähigkeit ausgegangen werden. Überhaupt konnte beim Menschen innerhalb von 14 Tagen bisher keine signifikante Veränderung der Diskrimination erreicht werden kann, dies konnte innerhalb dieser kurzen Zeitspanne zuvor nur in Tierexperimenten mit einer Volumenzunahme des Bulbus olfactorius nach Diskriminationstraining nachgewiesen werden (Alonso et al. 2006, Moreno et al. 2009).

Die nicht signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu beiden Messzeitpunkten und damit die ausbleibende Verbesserung der Diskriminationsfähigkeit der Trainingsprobanden kann die bei Hyposmikern erlangten Ergebnisse von Geißler et al. (Geißler et al. 2014) nicht bestätigen. Geißler et al. konnten nach 32wöchigem Riechtraining sowohl einen signifikant höheren SDI-Score als auch eine signifikant höhere Punktzahl im Diskriminationstest nachweisen (Geißler et al. 2014). In deren Studie handelte es sich allerdings ausschließlich um postvirale Hyposmiker, sodass eine signifikante Verbesserung eventuell nur bei diesem Probandenkollektiv möglich ist.

#### **8.1.7. Diskussion des Identifikationstests für beide Nasenseiten**

Der Identifikationstest zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe beim Vergleich der Differenzen zwischen Tag 1 und Tag 15. Demzufolge ist nicht von einem Trainingseffekt auf die Identifikationsfähigkeit auszugehen. Auch in den Riechtrainingsstudien von Hummel et al. und Geißler et al. zeigten sich keine signifikanten Veränderungen in Bezug auf das Identifikationsvermögen (Hummel et al. 2009, Geißler et al. 2014). Ein geringer Trainingseffekt ist wahrscheinlich mit dem überschwelligen Identifikationstest nur schwer nachzuweisen. Ein negativer Einfluss des Rauchens auf die Identifikationsfähigkeit konnte aufgrund des nicht vorhandenen signifikanten Unterschiedes zwischen der gesamten Kontrollgruppe und der Kontrollgruppe ohne Raucher widerlegt werden.

#### **8.1.8. Diskussion des Identifikationstests für die Nasenseite mit der niedrigeren Punktzahl**

Auch bei der Betrachtung der Nasenseite mit der niedrigeren Punktzahl konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe anhand der Differenzen zwischen Tag 1 und Tag 15 nachgewiesen werden. Der negative Einfluss des Rauchens auf die Identifikationsfähigkeit kann auch hier durch den Vergleich der gesamten Kontrollgruppe mit der Kontrollgruppe ohne Raucher – wobei es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gab – ausgeschlossen werden.

Schlussendlich sollten Folgearbeiten, die den Sniffin' Sticks Test nutzen, darauf achten ausschließlich Nichtraucher oder Raucher für die Trainings- und Kontrollgruppe zu rekrutieren. Falls Raucher in die Untersuchung eingeschlossen werden, sollte die Gruppe ausschließlich aus Rauchern mit einer ähnlichen Anzahl an pack years bestehen und eine Nikotinkarenz von  $\geq 2$ h eingehalten werden. Desweiteren sollten während der Durchführung des Tests für alle Probanden gleiche Bedingungen in absolut ruhiger Umgebung vorliegen, sodass es zu keiner Ablenkung durch Nebengeräusche und umherlaufen-

de Personen kommen kann. Die Probanden sollten ebenfalls vor Beginn mit dem Sniffin' Sticks Test vertraut gemacht werden, möglicherweise wäre eine Demonstration vom Schwellentest und dem Diskriminationstest ratsam, ähnlich wie sie von Hummel angeboten wird (Hummel 2015b). Auch wäre über eine Verlängerung des Riechtrainings nachzudenken, um sich an eine empfehlenswerte Trainingsdauer heranzutasten, ebenso könnte eine Erweiterung des Stichprobenumfangs erfolgsversprechend sein.

#### **8.1.9. Diskussion der Korrelationskoeffizienten des Sniffin' Sticks Tests und des Schwellentests für Rose**

Zuerst sollen die Korrelationskoeffizienten des SDI-Scores diskutiert werden. Hierbei fällt auf, dass mit einem Korrelationskoeffizienten von rechts 0,64 und links 0,50 ein positiver Zusammenhang zwischen den gemessenen Werten von Tag 1 und Tag 15 besteht. Bei Hummel et al. ergab sich nach zehn Tagen allerdings ein Korrelationskoeffizient von 0,72 (Hummel et al. 1997), er lag also über den hier errechneten Werten. Möglicherweise ist für die hier errechneten Korrelationskoeffizienten der bereits oben erwähnte systematische Fehler bei der Testdurchführung entscheidend. Außerdem betrug der Abstand zwischen bei Hummel et al. zehn Tage (Hummel et al. 1997) im Vergleich zu 14 Tagen in der hier vorliegenden Dissertation. Ein weiterer wesentlicher Aspekt ist der Stichprobenumfang, der in der hier durchgeführten Studie mit 25 Probanden pro Gruppe im Vergleich zu 104 gesunden Probanden bei Hummel et al. (Hummel et al. 1997) statistisch nicht sehr aussagekräftig ist. Für zukünftige Studien sollte also eine deutlich größere Probandenzahl rekrutiert werden.

Bei der Betrachtung der Korrelationskoeffizienten der Einzeltests fällt auf, dass der Schwellentest für Butanol mit 0,31 rechts und 0,30 links eine geringere Korrelation als die hier errechneten Korrelationskoeffizienten der anderen Subtests aufweist, während der Diskriminations- (0,45 rechts und 0,37 links) und der Identifikationstest (0,57 rechts und 0,67 links) eine höhere Korrelation und damit einen deutlicheren Zusammenhang erreichen. Die Korrelationskoeffizienten des Schwellentests für Butanol liegen unterhalb der in der Literatur dargestellten Werte. Laut Doty et al. betrug der Korrelationskoeffizient hierbei 0,49 (Doty et al. 1995) und laut Hummel et al. sogar 0,61 (Hummel et al. 1997), in der hier durchgeführten Studie wurden Korrelationskoeffizienten von 0,31 rechts und 0,30 links erreicht. Eine mögliche Ursache hierfür ist, dass die Riechschwelle besonders anfällig für externe Störungen und weniger anfällig für Memory-Effekte ist. Der Korrelationskoeffizient des Diskriminationstest liegt mit 0,45 rechts und 0,37 links auch unter dem von Hummel et al. gemessenen Korrelationskoeffizienten von 0,54, ebenso wie die Korrelationskoeffizienten des Identifikationstests mit 0,57 rechts und 0,67 links im Vergleich zu 0,73 bei Hummel et al. (Hummel et al. 1997).

Zur Test-Retest-Reliabilität des Schwellentests für Phenylethylalkohol liegen nicht viele Studien vor, die meisten dieser Studien nutzen im Sniffin' Sticks Test den Duftstoff Butanol. Croy et al. zeigten aber, dass beim Vergleich des Schwellentests mit Butanol und Phenylethylalkohol kein signifikanter Unterschied besteht und der Korrelationskoeffizient für Phenylethylalkohol bei Testwiederholung nach einer Woche bei Normosmikern bei 0,83 lag (Croy et al. 2009). Die in der hier durchgeführten Studie erreichten Korrelationskoeffizienten für den Schwellentest Rose lagen rechts bei 0,67 und links bei 0,50.

Auf der einen Seite ist der Stichprobenumfang als ein wichtiger Aspekt anzumerken: bei der geringen Probandenzahl gibt es relativ große Streumaße. Die bisher erschienenen Studien zur Test-Retest-Reliabilität untersuchten ausschließlich größere Stichproben, beispielsweise handelte es sich bei Hummel et al. um 104 Probanden, bei Doty et al. um 57 Probanden und bei Croy et al. um 116 Probanden (Hummel et al. 1997, Doty et al. 1995, Croy et al. 2009). Auf der anderen Seite scheint aber auch der Zeitpunkt der Testwiederholung ein entscheidender Faktor zu sein. So konnten Albrecht et al. zeigen, dass bei Testwiederholung des Butanolschwellentests am selben Tag (Korrelationskoeffizient 0,79-0,85) ein größerer Korrelationskoeffizient erreicht wurde als bei Testwiederholung nach einem Monat (Korrelationskoeffizient 0,43-0,54) (Albrecht et al. 2008). Als mögliche Ursachen werden dabei unterschiedliche Zeitpunkte des Menstruationszyklus, verschiedene Zustände der Nasenschleimhaut oder veränderte Motivation bzw. Aufmerksamkeit der Probanden angegeben (Albrecht et al. 2008). Für zukünftige Studien sollte demnach ein größerer Stichprobenumfang gewählt werden, außerdem könnten weitere Studien zur Test-Retest-Reliabilität des Sniffin' Sticks Test einschließlich seiner Einzeltests auch in einem größeren gestaffelten zeitlichen Abstand von mehreren Wochen durchgeführt werden.

## **8.2. Bulbusvolumetrie**

### **8.2.1. Diskussion der Bulbusvolumetrie für beide Nasenseiten**

Die Bulbusvolumetrie ist ein Messverfahren zur Volumenbestimmung des Bulbus olfactorius.

In vorangegangenen Studien wurde bereits gezeigt, dass das Bulbusvolumen nicht konstant bleibt, sondern mitunter deutlichen Veränderungen unterliegt. So beschrieben Haehner et al. bei Patienten mit Riechstörungen eine Korrelation des Volumens mit der Riechfunktion (Haehner et al. 2008). Dies konnte auch bei Normosmikern nachgewiesen werden: Nachdem eine Bulbusvolumetrie und ein Sniffin' Sticks Test durchgeführt wurde, konnte eine Korrelation des Bulbusvolumens mit dem erzielten Score festgestellt werden, d.h. bei niedrigerem SDI-Score lag ein geringeres Bulbusvolumen vor und bei höherem SDI-Score ein größeres Volumen (Buschhüter et al. 2008, Hummel et al. 2013a). Das Bulbusvolumen kann aber auch nach Besserung des Riechvermögens wieder zunehmen (V. Gudziol et al. 2009), bei Parkinsonpatienten mit vermindertem Riechvermögen zeigte sich mittels MRT ein reduziertes Bul-

busvolumen (Brodoehl et al. 2012). Auch Raucher (Schriever et al. 2012) wiesen ebenso wie Patienten nach Laryngektomie (Veyseller et al. 2012) ein vermindertes Volumen des Bulbus olfactorius auf.

Bei der hier durchgeführten Studie wurden wie bei den zuvor beschriebenen Testverfahren beide Bulbi olfactorii getrennt voneinander betrachtet, denn Hummel et al. beschrieben in einer ihrer Studien eine lateralisierte Korrelation zwischen Bulbusvolumenveränderungen und Riechfunktion (Hummel et al. 2013a): Sie konnten nachweisen, dass gesunde Probanden mit einem im Verhältnis zum linken Bulbus olfactorius größeren rechten Bulbusvolumen auf der rechten Seite höhere Werte im Schwellentest des Sniffin' Sticks Tests erreichten. In Korrelation dazu war bei Probanden mit größerem linken Bulbus olfactorius die Riechschwelle auf der linken Seite niedriger als rechts, sie erzielten also einen höheren Score im Schwellentest. In der hier vorliegenden Dissertation können diese Ergebnisse nicht gestützt werden: In der Trainingsgruppe war bei 14 Probanden der rechte Bulbus olfactorius größer, wohingegen die Riechschwelle rechts nur bei zwei von 14 Trainingsprobanden niedriger war. Bei fünf Trainingsprobanden ergab sich ein größerer linker Bulbus olfactorius, hierbei war die Riechschwelle links bei vier Probanden niedriger als rechts. Für die Kontrollgruppe ergaben sich ähnliche Ergebnisse: Bei 12 Kontrollprobanden, bei denen der rechte Bulbus olfactorius größer war, zeigte sich bei sechs Probanden eine niedrigere Riechschwelle auf der rechten Seite. Der linke Bulbus olfactorius war bei neun Kontrollprobanden größer, die Riechschwelle war bei zwei von neun Kontrollprobanden links niedriger als rechts.

Die Bulbusvolumetrie wurde in der vorliegenden Studie durchgeführt, um nach dem Riechtraining mögliche Volumenänderungen im Bulbus olfactorius zu erfassen. Zum Thema der Volumenveränderungen des Bulbus olfactorius bei verschiedenen Erkrankungen gibt es bereits einige wissenschaftliche Arbeiten. So wurde beispielsweise bei Patienten mit Temporallappenepilepsie ein geringeres Bulbusvolumen als bei gesunden Kontrollprobanden nachgewiesen (Hummel et al. 2013b). Des Weiteren konnte ein geringeres Bulbusvolumen bei Patienten mit Depression (Negoiias et al. 2010) und Schizophrenie (Turetsky et al. 2000) nachgewiesen werden, weshalb diese Erkrankungen ein Ausschlusskriterium zur Teilnahme an der hier durchgeführten Studie darstellten. In den drei erstgenannten Studien fiel zusätzlich ein vermindertes Riechvermögen bei den Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe auf, welches ebenfalls mittels Sniffin' Sticks Test gemessen wurde. Außerdem konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Zustand nach Laryngektomie im Vergleich zu nichtoperierten Probanden ein vermindertes Bulbusvolumen aufweisen (Veyseller et al. 2011) ebenso wie Patienten, die eine Strahlentherapie bei Nasopharynxkarzinom erhielten (Veyseller et al. 2014). Auch bei Patienten mit chronischer Sinusitis wurde ein geringeres Volumen des Bulbus olfactorius nachgewiesen (Rombaux et al. 2008). Außerdem fanden Hummel et al. heraus, dass das Bulbusvolumen von der Art der zugrunde liegenden Erkrankung – chronische Sinusitis, Schädelhirntrauma oder postinfektiöse Riechstörung – abhängt (Hummel et al.

2015a). All diese Erkrankungen gehen mit einem reduzierten Riechvermögen einher. Auch scheint Nikotinkonsum einen Einfluss auf das Bulbusvolumen zu haben. So zeigten Schriever et al. in einer Studie, dass 21 gesunde Raucher ein geringeres Bulbusvolumen als 59 gesunde Nichtraucher aufwiesen, obwohl sich ihr Riechvermögen im Sniffin' Sticks Test nicht von dem Ergebnis der Nichtraucher unterschied (Schriever et al. 2012). Zuvor konnte ein solcher Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und der Anzahl der im Bulbus olfactorius befindlichen Mitralzellen nur bei Ratten nachgewiesen werden (Chen et al. 1999). Daraus schließen Schriever et al., dass sich der Nikotinkonsum eventuell zuerst auf das Bulbusvolumen auswirkt und möglicherweise erst später auf das Riechvermögen.

Im Vergleich zu diesen Arbeiten handelte es sich in dem vorliegenden Fall allerdings um gesunde Probanden, bei denen sich die Frage stellte, ob das Bulbusvolumen nach dem Riechtraining eine Größenzunahme erfahren hatte. Dies wäre bei einer Verbesserung des Riechvermögens zu erwarten gewesen, da zwischen Riechfunktion und Bulbusvolumen eine positive Korrelation nachgewiesen werden konnte. So zeigten Buschhüter et al., dass das Volumen des Bulbus olfactorius das Riechvermögen unabhängig vom Alter reflektiert (Buschhüter et al. 2008). Auch bei Hyposmikern konnte eine Veränderung des Bulbusvolumens in Korrelation zu einer Veränderung der Riechschwelle aufgezeigt werden (Haehner et al. 2008). Außerdem zeigte sich in einer weiteren Studie, dass das Bulbusvolumen bei Patienten mit einer chronischen Rhinosinusitis nach deren Behandlung zusammen mit dem Riechvermögen (d.h. eine niedrigere Riechschwelle) anstieg (V. Gudziol et al. 2009). Einen ähnlichen Zusammenhang beobachteten Patterson et al., die bei einer Patientin mit einer postviralen Hyposmie deutlich verkleinerte Bulbi olfactorii nachwiesen, sodass kleine Bulbi olfactorii eventuell als Risikofaktoren für eine Verschlechterung des Riechvermögens anzusehen sind (Patterson et al. 2015). In dem beobachteten Zeitraum von drei Wochen ist aber davon auszugehen, dass die Patientin bereits vor Studienbeginn kleinere Bulbi olfactorii aufwies, sodass postinfektiöse Riechstörungen bei kleineren Bulbi olfactorii möglicherweise häufiger als bei normal großen Bulbi auftreten.

In der vorliegenden Arbeit wurden zuerst beide Seiten getrennt voneinander betrachtet. Aufgrund der beim Sniffin' Sticks Test genannten Aspekte wird auch hier nur die Trainings- mit der Kontrollgruppe anhand der Differenzen zwischen Tag 1 und Tag 15 verglichen. Die Differenzen zwischen Tag 1 und Tag 15 im Vergleich der Trainings- mit der Kontrollgruppe ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, sodass auch hier von keinem Trainingseffekt in Bezug auf das Volumen des Bulbus olfactorius auszugehen ist. Insgesamt lagen die gemessenen Volumina etwa im Bereich der in der Literatur angeführten Größenbereiche – die Bulbusvolumina der Trainingsprobanden (rechts Ø ca. 60 mm<sup>3</sup>, links Ø ca. 57 mm<sup>3</sup>) lagen auf beiden Nasenseiten leicht oberhalb und die der Kontrollprobanden (rechts Ø ca. 47 mm<sup>3</sup>, links Ø ca. 45 mm<sup>3</sup>) leicht unterhalb der Literaturangaben (Saglam et al. 2014).

Es stellt sich nun die Frage, weshalb das Bulbusvolumen nach dem Riechtraining in der Trainingsgruppe keinen Größenzuwachs erfahren hat. Zum einen ist anzumerken, dass die Trainingsdauer von zwei Wochen möglicherweise zu kurz gewählt ist, um signifikante Volumenänderungen der Bulbi olfactorii zu bewirken. Es könnte wie bereits beim Sniffin' Sticks Test besprochen von Vorteil sein, die Trainingsdauer auszuweiten, da das Riechtraining in anderen Studien über mehrere Monate durchgeführt wurde. Zum anderen stellt die Methode der Bulbusvolumetrie eine mögliche Fehlerquelle dar: Die MRT-Bilder der Bulbi olfactorii wurden jeweils manuell segmentiert. Wie bereits im Methodikteil erwähnt, wurde dieselbe Kontrollgruppe wie in der Dissertation von Mandy Ebert („Verbessert Schnüffelftraining an blanks das Riechvermögen von normal riechenden Probanden?“) verwendet. Die Bulbi olfactorii wurden teilweise von Frau Ebert und teilweise von mir segmentiert und die Ergebnisse anschließend verglichen. Allerdings erfolgte von keinem Untersucher eine Segmentierung aller Bulbi olfactorii der Kontrollgruppe, d.h. die Segmentierung des anderen Untersuchers wurde nicht nachgemessen. Um den Fehler bei dieser subjektiven Segmentierung möglichst gering zu halten, könnte in folgenden Studien eine mehrfache Segmentierung von verschiedenen verblindeten Untersuchern vorgenommen werden, die dann wiederum übereinander gelegt und gemittelt wird. So könnte der untersucherabhängige Fehler ausgeschaltet bzw. minimiert werden. Eventuell ist aber bei normalriechenden Probanden durch Riechtraining auch gar keine Volumenänderung der Bulbi olfactorii zu erreichen, dies ist in nachfolgenden Studien zu klären. Außerdem sollte in Zukunft ausschließlich eine Trainingsgruppe aus Nichtrauchern mit einer Kontrollgruppe aus Nichtrauchern verglichen werden, um den von Schriever genannten negativen Einfluss des Nikotinkonsums auf das Bulbusvolumen auszuschließen (Schriever et al. 2012). Von einem solchen entscheidenden negativen Einfluss ist in meiner Dissertation aufgrund der geringen Anzahl von vier Rauchern in der Kontrollgruppe allerdings nicht auszugehen. Zusätzlich sollte eine größere Anzahl an Probanden ausgewählt werden, da die gewonnenen Ergebnisse durch die geringe Gruppengröße von 19 Trainings- und 21 Kontrollprobanden möglicherweise verfälscht wurden. Der Einfluss des Alters der Probanden ist bei der Bulbusvolumetrie in meiner Studie zu vernachlässigen: zwar konnte im Alter eine Abnahme der Mitralzellen im Bulbus olfactorius nachgewiesen werden (Meisami et al. 1998), allerdings ist das Alter in der hier durchgeführten Studie auf 18-35 Jahre begrenzt und lässt deshalb keine Aussage zu Altersveränderungen der Bulbi olfactorii zu.

### **8.2.2. Diskussion der Bulbusvolumetrie der Hyposmiker und der Seite mit dem kleineren Bulbusvolumen**

Der Vergleich der Trainings- mit der Kontrollgruppe anhand der Differenzen zwischen Tag 1 und Tag 15 lieferte weder für die Seite mit dem kleineren Bulbusvolumen noch für die Hyposmiker signifikante Un-



terschiede zwischen den beiden Gruppen. Somit zeigt sich, dass auch mit dieser Methode kein morphologischer Trainingseffekt nachweisbar ist. Bei der Betrachtung der Hyposmiker war analog zum unveränderten SDI-Score auch keine signifikante Veränderung des Bulbusvolumens zu erwarten. In diesem Fall konnten die Literaturangaben – in denen sich eine positive Korrelation zwischen dem erzielten SDI-Score im Sniffin' Sticks Test und des im MRT gemessenen Bulbusvolumen zeigte – also gestützt werden (Buschhüter et al. 2008, Haehner et al. 2008, Hummel et al. 2013a), denn weder im SDI-Score noch in der Bulbusvolumetrie ergaben sich signifikante Veränderungen zwischen den Messzeitpunkten. Zum Abschluss der Diskussion der Bulbusvolumetrie lässt sich also sagen, dass das durchgeführte Riechtraining zwar keine Volumenzunahme der Bulbi olfactorii bedingt, dies aber möglicherweise durch eine Ausweitung des Trainingszeitraumes erreicht werden kann. Möglicherweise kann bei normosmischen Probanden aber auch gar keine Größenzunahme der Bulbi olfactorii erreicht werden, auch dies könnte mit der Verlängerung des Riechtrainings gezeigt werden. Auch ist in Zukunft ein größerer Stichprobenumfang zu wählen, um die Streumaße zu verringern und keine Verfälschung der Ergebnisse hervorzurufen. Des Weiteren ist der mögliche Messfehler bei der manuellen Segmentation der Bulbi olfactorii zu betrachten, welcher durch die verblindete Segmentation durch mehrere Untersucher minimiert werden könnte.

### 8.3. Voxelbasierte Morphometrie

Die Voxelbasierte Morphometrie wurde als Methode ausgewählt, um mögliche Veränderungen von grauer und weißer Substanz nach dem Riechtraining nachzuweisen und strukturelle Unterschiede zwischen Trainings- und Kontrollprobanden darzustellen. Das Verfahren wurde bereits in einer Vielzahl von Studien angewandt: so konnte beispielsweise gezeigt werden, dass bei Anosmikern im Vergleich zu Normosmikern eine Abnahme der grauen Hirnsubstanz im Bereich des medialen präfrontalen Kortex, des Nucleus accumbens, des dorsolateralen präfrontalen Kortex, des Kleinhirns und anderen kleineren Hirnarealen vorliegt (Bitter et al. 2010b, Bitter et al. 2011). Dies wurde auch von Yao et al. bestätigt, die bei einem Patienten mit kongenitaler Anosmie eine verminderte graue Substanz im Bereich des orbitofrontalen Kortex im Vergleich zu gesunden Probanden nachwiesen (Yao et al. 2013). Peng et al. konnten zusätzlich dazu eine Abnahme der weißen Substanz in unmittelbarer Nähe der verminderten grauen Substanz bei Anosmikern darstellen (Peng et al. 2013). Graue und weiße Substanz waren laut einer Studie von Bitter et al. ebenfalls bei Hyposmikern reduziert (Bitter et al. 2010a), bei Patienten mit Parosmie zeigte sich ein Verlust an grauer Substanz verglichen mit gesunden Probanden (Bitter et al. 2011).

Aufgrund dieser zahlreichen Publikationen, die einen Verlust grauer oder weißer Substanz bei Patienten mit Riechstörungen nachweisen, war auch eine strukturelle Veränderung bei normalriechenden Probanden nach einem Riechtraining denkbar. Beispielsweise konnten bei Parfümeuren strukturelle Veränderungen olfaktorischer Areale nachgewiesen werden (Delon-Martin et al. 2013, Plailly et al. 2012) und auch bei professionellen Musikern zeigte sich im Vergleich zu Amateur- und Nichtmusikern ein größeres Volumen der grauen Substanz beispielsweise im motorischen Kortex (Gaser und Schlaug 2003). Es lagen bisher jedoch keine Studien zu Veränderungen der grauen und weißen Substanz bei normalriechenden Probanden nach 14tägiger Wiederholung und nach 14tägigem Riechtraining vor, eventuell ist ein solcher Zeitraum allerdings zu kurz für morphologische Veränderungen.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde sowohl Tag 15 mit Tag 1, als auch umgekehrt Tag 1 mit Tag 15 von Trainings- und Kontrollgruppe verglichen, wobei sich bei der Ganzhirnanalyse und der Analyse spezieller Riechareale keine statistisch signifikanten strukturellen Veränderungen in beiden Gruppen zeigten. Ähnliche Ergebnisse erzielten Thomas et al., die ebenfalls eine Studie zur VBM in einem Zeitraum von 14 Tagen – allerdings bei Training einer visuellen Aufgabe – durchführten und keine statistisch signifikanten Veränderungen der grauen Substanz nachweisen konnten (Thomas et al. 2009).

In künftigen Studien sollte nach Verlängerung der Schnüffeltrainingszeit auch nach umschriebenen Vergrößerungen spezifischer Riechareale sowie des cerebellaren Kortex gesucht werden. Möglicherweise lassen sich unter diesen Bedingungen eindeutig strukturelle Veränderungen von grauer und vielleicht auch weißer Substanz nachweisen. Des Weiteren stellt sich generell die Frage, ob Veränderungen der zerebralen grauen bzw. weißen Substanz bei normalriechenden Probanden nach einem Riechtraining überhaupt auftreten können.

## 9. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Alaoui-Ismaïli** O, Vernet-Maury E, Dittmar A, Delhomme G, Chanel J. 1997. Odor hedonics: connection with emotional response estimated by autonomic parameters. *Chemical Senses* 22(3):237-48.
- Albers** MW, Marder KS. 2008. A tale of two etiologies: loss and recovery of olfactory function. *Annals of Neurology* 63(2):132-4.
- Albrecht** J, Wiesmann M. 2006. Das olfaktorische System des Menschen. *Der Nervenarzt* 77:931–939.
- Albrecht** J, Anzinger A, Kopietz R, Schöpf V, Kleemann AM, Pollatos O, Wiesmann M. 2008. Test-retest reliability of the olfactory detection threshold test of the sniffin' sticks. *Chemical Senses* 33(5):461-7.
- Alonso** M, Viollet C, Gabellec MM, Meas-Yedid V, Olivo-Marin JC, Lledo PM. 2006. Olfactory discrimination learning increases the survival of adult born neurons in the olfactory bulb. *Journal of Neuroscience* 26(41):10508-13.
- Araneda** RC, Kini AD, Firestein S. 2000. The molecular receptive range of an odorant receptor. *Nature Neuroscience* 3(12):1248-55.
- Ashburner** J, Friston KJ. 2000. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 11(6 Pt 1):805-21.
- Bende** M, Nordin S. 1997. Perceptual learning in olfaction: professional wine tasters versus controls. *Physiology & Behavior* 62(5):1065-70.
- Bermingham-McDonogh** O, Reh TA . 2011. Regulated reprogramming in the regeneration of sensory receptor cells. *Neuron* 71(3):389-405.
- Berridge** MJ. 1993. Inositol trisphosphate and calcium signaling. *Nature* 361(6410):315-25.
- Bitter** T, Brüderle J, Gudziol H, Burmeister HP, Gaser C, Guntinas-Lichius O. 2010a. Gray and white matter reduction in hyposmic subjects — A voxel-based morphometry study. *Brain Research* 1347:42-7.
- Bitter** T, Gudziol H, Burmeister HP, Mentzel HJ, Guntinas-Lichius O, Gaser C. 2010b. Anosmia leads to a loss of gray matter in cortical brain areas. *Chemical Senses* 35(5):407-15.
- Bitter** T, Siebert F, Gudziol H, Burmeister HP, Mentzel HJ, Hummel T, Gaser C, Guntinas-Lichius O. 2011. Gray matter alterations in parosmia. *Neuroscience* 177:177-82.

- Bitter T**, Gudziol H, Burmeister HP, Mentzel HJ, Gaser C, Guntinas-Lichius O. 2011. Volume alterations in the gray matter of anosmic subjects. Lessons we can learn from voxel-based morphometry. *HNO* 59(3):248-54.
- Brodoehl S**, Klingner C, Volk GF, Bitter T, Witte OW, Redecker C. 2012. Decreased olfactory bulb volume in idiopathic Parkinson's disease detected by 3.0-Tesla magnetic resonance imaging. *Movement Disorders* 27(8):1019-25.
- Buck LB**. 2005. Unraveling the sense of smell [Nobel lecture]. *Angewandte Chemie International Edition in English* 44(38):6128-40.
- Burchell B**. 1991. Turning on and turning off the sense of smell. *Nature* 350(6313):16-7.
- Buschhüter D**, Smitka M, Puschmann S, Gerber JC, Witt M, Abolmaali ND, Hummel T. 2008. Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *Neuroimage* 42(2):498-502.
- Cain WS**, Gent JF, Goodspeed RB, Leonard G. 1988. Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center. *The Laryngoscope* 98(1):83-8.
- Chen WJ**, Parnell SE, West JR. 1999. Effects of alcohol and nicotine on developing olfactory bulb: loss of mitral cells and alterations in neurotransmitter levels. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 23(1):18-25.
- Croy I**, Lange K, Krone F, Negoias S, Seo HS, Hummel T. 2009. Comparison between odor thresholds for phenyl ethyl alcohol and butanol. *Chemical Senses* 34(6):523-7.
- Croy I**, Nordin S, Hummel T. 2014. Olfactory disorders and quality of life – an updated review. *Chemical Senses* 39(3):185-94.
- Dalton P**, Doolittle N, Breslin PA. 2002. Gender-specific induction of enhanced sensitivity to odors. *Nature Neuroscience* 5(3):199-200.
- Damm M**, Pikart LK, Reimann H, Burkert S, Göktas Ö, Haxel B, Frey S, Charalampakis I, Beule A, Renner B, Hummel T, Hüttenbrink KB. 2014. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study. *The Laryngoscope* 124(4):826-31.
- Deems DA**, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, Kimmelman CP, Brightman VJ, Snow JB Jr. 1991. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Archives of Otolaryngology Head & Neck Surgery* 117(5):519-28.
- Delon-Martin C**, Plailly J, Fonlupt P, Veyrac A, Royet JP. 2013. Perfumers' expertise induces structural reorganization in olfactory brain regions. *Neuroimage* 68:55-62.

- Doty** RL, Shaman P, Dann M. 1984. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiology & Behavior* 32(3):489-502.
- Doty** RL, Smith R, McKeown DA, Raj J. 1994. Tests of human olfactory function: principal components analysis suggests that most measure a common source of variance. *Perception & Psychophysics* 56(6):701-7.
- Doty** RL, McKeown DA, Lee WW, Shaman P. 1995. A study of the test-retest reliability of ten olfactory tests. *Chemical Senses* 20(6):645-56.
- Doty** RL, Petersen I, Mensah N, Christensen K. 2011. Genetic and environmental influences on odor identification ability in the very old. *Psychology and Aging* 26(4):864-71.
- Doty** RL, Kamath V<sup>2</sup>. 2014. The influences of age on olfaction: a review. *Frontiers in Psychology* 5:20.
- Eibenstein** A, Fioretti AB, Lena C, Rosati N, Amabile G, Fusetti M. 2005. Modern psychophysical tests to assess olfactory function. *Neurological Sciences* 26(3):147-55.
- Firestein** S, Zufall F. 1994. The cyclic nucleotide gated channel of olfactory receptor neurons. *Seminars in Cell Biology* 5(1):39-46.
- Firestein** S. 2001. How the olfactory system makes sense of scents. *Nature* 413(6852):211-8.
- Fleiner** F, Lau L, Göktas Ö. 2012. Active olfactory training for the treatment of smelling disorders. *Ear, Nose & Throat Journal* 91(5):198-203, 215.
- Folstein** MF, Folstein SE, McHugh PR. 1975. „Mini-mental state“. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 12(3):189-98.
- Frasnelli** J, Hummel T. 2005. Olfactory dysfunction and daily life. *European Archives of Otorhinolaryngology* 262(3):231-5.
- Frasnelli** J, Hummel T. 2007. Interaction between the chemical senses: trigeminal function in patients with olfactory loss. *International Journal of Psychophysiology* 65(3):177-81.
- Gaser** C, Schlaug G. 2003. Brain structures differ between musicians and nonmusicians. *Journal of Neuroscience* 23(27):9240-5.
- Geißler** K, Reimann H, Gudziol H, Bitter T, Guntinas-Lichius O. 2014. Olfactory training for patients with olfactory loss after upper respiratory tract infections. *European Archives of Otorhinolaryngology* 271(6):1557-62.

- Gilad Y**, Man O, Pääbo S, Lancet D. 2003. Human specific loss of olfactory receptor genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100(6):3324-7.
- Gottfried JA**. 2006. Smell: central nervous processing. *Advances in Otorhinolaryngology* 63:44-69.
- Gudziol H**, Wajnert B, Förster G. 2006. Wie verändern angenehme und unangenehme Gerüche die Atmung? *Laryngo-Rhino-Otologie* 85(8):567-72.
- Gudziol H**, Rahneberg K, Burkert S. 2007. Anosmiker schmecken schlechter als Gesunde. *Laryngo-Rhino-Otologie* 86; 640-643.
- Gudziol H**, Graul J, Bitter T, Guntinas-Lichius O. 2013. Ability of smelling is reduced reversibly by acute smoking and permanently by chronic smoking. *Laryngo-Rhino-Otologie* 92(10):663-6.
- Gudziol V**, Buschhüter D, Abolmaali N, Gerber J, Rombaux P, Hummel T. 2009. Increasing olfactory bulb volume due to treatment of chronic rhinosinusitis – a longitudinal study. *Brain* 132(Pt 11):3096-101.
- Haehner A**, Rodewald A, Gerber JC, Hummel T. 2008. Correlation of olfactory function with changes in the volume of the human olfactory bulb. *Archives of Otolaryngology Head & Neck Surgery* 134(6):621-4.
- Haehner A**, Mayer AM, Landis BN, Pournaras I, Lill K, Gudziol V, Hummel T. 2009. High test-retest reliability of the extended version of the „Sniffin’ Sticks“ test. *Chemical Senses* 34(8):705-11.
- Haehner A**, Tosch C, Wolz M, Klingelhofer L, Fauser M, Storch A, Reichmann H, Hummel T. 2013. Olfactory training in patients with Parkinson’s disease. *PloS One* 8(4):e61680.
- Hanci D**, Altun H. 2015. Hunger state affects both olfactory abilities and gustatory sensitivity. *European Archives of Otorhinolaryngology* doi 10.1007/s00405-015-3589-6 (bisher nur online veröffentlicht).
- Hayes JE**, Jinks AL. 2012. Evaluation of smoking on olfactory thresholds of phenyl ethyl alcohol and n-butanol. *Physiology & Behavior* 107(2):177-80.
- Hornung DE**. 2006. Nasal anatomy and the sense of smell. *Advances in Otorhinolaryngology* 63:1-22.
- Hummel T**, Sekinger B, Wolf S, Pauli E, Kobal G. 1997. “Sniffin’ Sticks”: olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical Senses* 22:39–52.
- Hummel T**, Klimek L, Welge-Lüssen A, Wolfensberger G, Gudziol H, Renner B, Kobal G. 2000. Chemosensorisch evozierte Potentiale zur klinischen Diagnostik von Riechstörungen. *HNO* 48, Issue 6, 481-485.

- Hummel T**, Konnerth CG, Rosenheim K, Kobal G. 2001. Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. *The Annals of Otology, Rhinology and Laryngology* 110(10):976-81.
- Hummel T**, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. 2007. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European Archives of Otorhinolaryngology* 264(3):237-43.
- Hummel T**, Rissom K, Reden J, Hähner A, Weidenbecher M, Hüttenbrink KB. 2009. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *The Laryngoscope* 119(3):496-9.
- Hummel T**, Haehner A, Hummel C, Croy I, Iannilli E. 2013a. Lateralized differences in olfactory bulb volume relate to lateralized differences in olfactory function. *Neuroscience* 237:51-5.
- Hummel T**, Henkel S, Negoias S, Galván JR, Bogdanov V, Hopp P, Hallmeyer-Elgner S, Gerber J, Reuner U, Haehner A. 2013b. Olfactory bulb volume in patients with temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology* 260(4):1004-8.
- Hummel T**, Urbig A, Huart C, Duprez T, Rombaux P. 2015a. Volume of olfactory bulb and depth of olfactory sulcus in 378 consecutive patients with olfactory loss. *Journal of Neurology* 262(4):1046-51.
- Hummel T**. 2015b. [https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/hno/forschung/interdisziplinaeres-zentrum-fuer-riechen-und-schmecken/downloads/downloads/sticks\\_deu.pdf](https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/hno/forschung/interdisziplinaeres-zentrum-fuer-riechen-und-schmecken/downloads/downloads/sticks_deu.pdf)
- Jones DT**, Reed RR. 1989. Golf: an olfactory neuron specific G-protein involved in odorant signal transduction. *Science* 244(4906):790-5.
- Katotomichelakis M**, Balatsouras D, Tripsianis G, Davris S, Maroudias N, Danielides V, Simopoulos C. 2007. The effect of smoking on the olfactory function. *Rhinology* 45(4):273-80.
- Knecht M**, Hüttenbrink KB, Hummel T. 1999. Störungen des Riechens und Schmeckens. *Schweizerische medizinische Wochenschrift* 129:1039–46.
- Kobal G**, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. 1996. "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology* 34(4):222-6.
- Kondo H**, Matsuda T, Hashiba M, Baba S. 1998. A study of the relationship between the T&T olfactometer and the University of Pennsylvania Smell Identification Test in a Japanese population. *American Journal of Rhinology* 12(5):353-8.

- Konstantinidis I**, Tsakirpoulou E, Bekiaridou P, Kazantzidou C, Constantinidis J. 2013. Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction. *The Laryngoscope* 123(12):E85-90.
- Leopold DA**, Hummel T, Schwob JE, Hong SC, Knecht M, Kobal G. 2000. Anterior distribution of human olfactory epithelium. *The Laryngoscope* 110(3 Pt 1):417-21.
- Lüllmann-Rauch R**. 2006. Geruchs- und Geschmacksorgane. In: Lüllmann-Rauch R, Hrsg. Taschenlehrbuch Histologie. Zweite Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 550-551.
- Luers JC**, Mikolajczak S, Hahn M, Wittekindt C, Beutner D, Hüttenbrink KB, Damm M. 2013. Do the blinds smell better? *European Archives of Otorhinolaryngology* 271(7):1933-7.
- Macfarlane A**. 1975. Olfaction in the development of social preferences in the human neonate. *Ciba Foundation Symposium* (33):103-17.
- Malnic B**, Godfrey PA, Buck LB. 2004. The human olfactory receptor gene family. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101(8):2584-9.
- Mariño-Sanchez FS**, Alobid I, Cantellas S, Alberca C, Guilemany JM, Canals JM, De Haro J, Mullol J. 2010. Smell training increases cognitive smell skills of wine tasters compared to the general healthy population. The WINECAT Study. *Rhinology* 48(3):273-6.
- McClintock MK**. 1971. Menstrual synchrony and suppression. *Nature* 229, 244 - 245.
- Mechelli A**, Price CJ, Friston KJ, Ashburner J. 2005. Voxel-based morphometry of the human brain: methods and applications. *Current Medical Imaging Reviews* 1 (2) 105 – 113.
- Meisami E**, Mikhail L, Baim D, Bhatnagar KP. 1998. Human olfactory bulb: Aging of glomeruli and mitral cells and a search for the accessory olfactory bulb. *Annals of the New York Academy of Sciences* 855:708-15.
- Milinski M**, Croy I, Hummel T, Boehm T. 2013. Major histocompatibility complex peptide ligands as olfactory cues in human body odour assessment. *Proceedings Biological Sciences / The Royal Society* 280(1755):20122889.
- Miwa T**, Furukawa M, Tsukatani T, Costanzo RM, DiNardo LJ, Reiter ER. 2001. Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. *Archives of Otolaryngology Head & Neck Surgery* 127(5):497-503.



- Moran** DT, Rowley JC 3<sup>rd</sup>, Jafek BW, Lovell MA. 1982. The fine structure of the olfactory mucosa in man. *Journal of Neurocytology* 11(5):721-46.
- Moreno** MM, Linster C, Escanilla O, Sacquet J, Didier A, Mandairon N. 2009. Olfactory perceptual learning requires adult neurogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106(42):17980-5.
- Mori** K, Nagao H, Yoshihara Y. 1999. The olfactory bulb: coding and processing of odor molecule information. *Science* 286(5440):711-5.
- Moulton** DG . 1974. Dynamics of cell populations in the olfactory epithelium. *Annals of the New York Academy of Sciences* 237(0):52-61.
- Mueller** A, Rodewald A, Reden J, Gerber J, von Kummer R, Hummel T. 2005. Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. *Neuroreport* 16(5):475-8.
- Nakamura** H, Fujiwara M, Kaeasaki M, Nonomura N, Takahashi S. 1998. Age-related changes in dividing cells of the olfactory epithelium of the maturing guinea pig. *European Archives of Otorhinolaryngology* 255(6):289-92.
- Negoias** S, Croy I, Gerber J, Puschmann S, Petrowski K, Joraschky P, Hummel T. 2010. Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience* 169(1):415-21.
- Niimura** Y, Nei M. 2003. Evolution of olfactory receptor genes in the human genome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100(21):12235-40.
- Noppeney** U, Friston KJ, Ashburner J, Frackowiak R, Price CJ. 2005. Early visual deprivation induces structural plasticity in gray and white matter. *Current Biology* 15(13):R488-90.
- Ober** C, Weitkamp LR, Cox N, Dytch H, Kostyu D, Elias S. 1997. HLA and mate choice in humans. *American Journal of Human Genetics* 61(3): 497–504.
- Orhan** KS, Karabulut B, Keleş N, Değer K. 2012. Evaluation of factors concerning the olfaction using the Sniffin' Sticks Test. *Otolaryngology Head & Neck Surgery* 146(2):240-6.
- Pan** WJ, Wu G, Li CX, Lin F, Sun J, Lei H. 2007. Progressive atrophy in the optic pathway and visual cortex of early blind Chinese adults: a voxel-based morphometry magnetic resonance imaging study. *Neuroimage* 37(1):212-20.

- Parr** WV, Heatherbell D, White KG. 2002. Demystifying wine expertise: olfactory threshold, perceptual skill and semantic memory in expert and novice wine judges. *Chemical Senses* 27(8):747-55.
- Patterson** A, Hähner A, Kitzler HH, Hummel T. 2015. Are small olfactory bulbs a risk for olfactory loss following an upper respiratory tract infection? *European Archives of Otorhinolaryngology* doi: 10.1007/s00405-015-3524-x (bisher nur online veröffentlicht).
- Peng** P, Gu H, Xiao W, Si LF, Wang JF, Wang SK, Zhai RY, Wei YX. 2013. A voxel-based morphometry study of anosmic patients. *The British Journal of Radiology* 86(1032):20130207.
- Pevsner** J, Snyder SH. 1990. Odorant binding protein: odorant transport function in the vertebrate nasal epithelium. *Chemical Senses* 15(20):217-222.
- Plailly** J, Delon-Martin C, Royet JP. 2012. Experience induces functional reorganization in brain regions involved in odor imagery in perfumers. *Human Brain Mapping* 33(1):224-34.
- Porter** RH, Cernoch JM, McLaughlin FJ. 1983. Maternal recognition of neonates through olfactory cues. *Physiology & Behavior* 30(1):151-4.
- Restrepo** D, Okada Y, Teeter JH, Lowry LD, Cowart B, Brand JG. 1993. Human olfactory neurons respond to odor stimuli with an increase in cytoplasmatic  $Ca^{2+}$ . *Biophysical Journal* 64(6):1961-6.
- Restrepo** D, Teeter JH, Schild D. 1996. Second messenger signaling in olfactory transduction. *Journal of Neurobiology* 30(1):37-48.
- Rombaux** P, Mouraux A, Bertrand B, Nicolas G, Duprez T, Hummel T. 2006a. Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *The Laryngoscope* 116(3):436-9.
- Rombaux** P, Mouraux A, Bertrand B, Nicolas G, Duprez T, Hummel T. 2006b. Retronasal and ortho-nasal olfactory function in relation to olfactory bulb volume in patients with posttraumatic loss of smell. *The Laryngoscope* 116(6):901-5.
- Rombaux** P, Potier H, Bertrand B, Duprez T, Hummel T. 2008. Olfactory bulb volume in patients with sinonasal disease. *American Journal of Rhinology* 22(6):598-601.
- Saglam** M, Salihoglu M, Tekeli H, Altundag A, Sivrioglu AK, Cayonu M. 2014. Is there an association between olfactory bulb volume and the keros type of fossa olfactoria? *The Journal of Craniofacial Surgery* 25(4):1273-6.
- Santos** DV, Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM. 2004. Hazardous events associated with impaired olfactory function. *Archives of Otolaryngology Head & Neck Surgery* 130(3):317-9.

**Schaal B**, Montagner H, Hertling E, Bolzoni D, Moyse A, Quichon R. 1980. Les stimulations olfactives dans les relations entre l'enfant et la mere. *Reproduction, Nutrition, Development* 20(3B):843-58.

**Schriever VA**, Reither N, Gerber J, Iannilli E, Hummel T. 2012. Olfactory bulb volume in smokers. *Experimental Brain Research* 225(2):153-7.

**Schultz EW**. 1960. Repair of the olfactory mucosa with special reference to regeneration of olfactory cells (sensory neurons). *The American Journal of Pathology* 37:1-19.

**Schwob JE**. 2002. Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *The Anatomical Record* 269(1):33-49.

**Seo HS**, Jeon KJ, Hummel T, Min BC. 2009. Influences of olfactory impairment on depression, cognitive performance, and quality of life in Korean elderly. *European Archives of Otorhinolaryngology* 266(11):1739-45.

**Shibata DK**. 2007. Differences in brain structure in deaf persons on MR imaging studied with voxel-based morphometry. *AJNR American Journal of Neuroradiology* 28(2):243-9.

**Silbernagl S**, Despopoulos A. 2007. Zentralnervensystem und Sinne. In: Silbernagl S, Despopoulos A, Hrsg. *Taschenatlas Physiologie*. Siebte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 346-347.

**Skrandies W**, Zschieschang R. 2015. Olfactory and gustatory functions and its relation to body weight. *Physiology & Behavior* 142:1-4.

**Smeets MA**, Veldhuizen MG, Galle S, Gouweloos J, de Haan AM, Vernooij J, Visscher F, Kroeze JH. 2009. Sense of smell disorder and health-related quality of life. *Rehabilitation Psychology* 54(4):404-12.

**Smith RS**, Doty RL, Burlingame GK, McKeown DA. 1993. Smell and taste function in the visually impaired. *Perception & Psychophysics* 54(5):649-55.

**Sorokowska A**, Schriever VA, Gudziol V, Hummel C, Hähner A, Iannilli E, Sinding C, Aziz M, Seo HS, Negoias S, Hummel T. 2014. Changes of olfactory abilities in relation to age: odor identification in more than 1400 people aged 4 to 80 years. *European Archives of Otorhinolaryngology* 272(8):1937-44

**Sorokowska A**, Albrecht E, Haehner A, Hummel T. 2015. Extended version of the "Sniffin' Sticks" identification test: Test-retest reliability and validity. *Journal of Neuroscience Methods* 243:111-4.

**Speckmann EJ**, Hescheler J, Köhling R. 2008. Olfaktorisches System. In: Speckmann EJ, Hescheler J, Köhling R, Hrsg. *Physiologie*. Fünfte Auflage. München, Jena: Elsevier Verlag, 157-163.

- Stern K, McClintock MK.** 1998. Regulation of ovulation by human pheromones. *Nature* 392(6672):177-9.
- Tegoni M, Pelosi P, Vincent F, Spinelli S, Campanacci V, Grolli S, Ramoni R, Cambillau C.** 2000. Mammalian odorant binding proteins. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1482(1-2):229-40.
- Temmel AF, Quint C, Schickinger-Fischer B, Klimek L, Stoller E, Hummel T.** 2002. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Archives of Otolaryngology Head & Neck Surgery* 128(6):635-41.
- Thomas AG, Marrett S, Saad ZS, Ruff DA, Martin A, Bandettini PA.** 2009. Functional but not structural changes associated with learning: an exploration of longitudinal voxel-based morphometry (VBM). *Neuroimage* 48(1):117-25.
- Toledano A, González E, Rodríguez G, Galindo N.** 2007. The validity of CCCRC test in patients with nasal polyposis. *Rhinology* 45(1):54-8.
- Turetsky BI, Moberg PJ, Yousem DM, Doty RL, Arnold SE, Gur RE.** 2000. Reduced olfactory bulb volume in patients with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 157(5):828-30.
- Vennemann MM, Hummel T, Berger K.** 2008. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *Journal of Neurology* 255(8):1121-6.
- Veyseller B, Aksoy F, Yildirim YS, Bayraktar FG, Gurbuz D, Savas Y, Ozturan O.** 2011. Reduced olfactory bulb volume in total laryngectomy patients: a magnetic resonance imaging study. *Rhinology* 49(1):112-6.
- Veyseller B, Ozucer B, Aksoy F, Yildirim YS, Gürbüz D, Balıkçı HH, Ozturan O.** 2012. Reduced olfactory bulb volume and diminished olfactory function in total laryngectomy patients: a prospective longitudinal study. *American Journal of Rhinology & Allergy* 26(3):191-3.
- Veyseller B, Ozucer B, Karaaltın AB, Yildirim Y, Degirmenci N, Aksoy F, Ozturan O.** 2013. Connecticut (CCCRC) olfactory test: Normative values in 426 healthy volunteers. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery* 66(1):31-4.
- Veyseller B, Ozucer B, Degirmenci N, Gurbuz D, Tambas M, Altun M, Aksoy F, Ozturan O.** 2014. Olfactory bulb volume and olfactory function after radiotherapy in patients with nasopharyngeal cancer. *Auris Nasus Larynx* 41(5):436-40.
- Wang L, Chen L, Jacob T.** 2004. Evidence for peripheral plasticity in human odour response. *The Journal of Physiology* 554(Pt 1):236-44.

**Wedekind** C, Seebeck T, Bettens F, Paepke AJ. 1995. MHC-dependent mate preferences in humans. *Proceedings Biological Sciences* 260(1359):245-9.

**Welge-Lüssen** A. 2005. Gestörte Riech- und Schmeckfunktion. *Laryngo-Rhino-Otology* 84Supplement 1: 92-100.

**Weller** A, Weller L. 1997. Menstrual synchrony under optimal conditions: Bedouin families. *Journal of Comparative Psychology* 111(2):143-51.

**Weller** A. 1998. Human pheromones. Communication through body odour. *Nature* 392(6672):126-7.

**Yao** L, Yi X, Wei Y. 2013. Gray matter alteration in isolated congenital anosmia patient: a voxel-based morphometry study. *European Archives of Otorhinolaryngology* 270(9):2569-73.

**Zhao** H, Firestein S. 1999. Vertebrate odorant receptors. *Cellular and Molecular Life Sciences* 56(7-8):647-59.

## 10. Anhang

### 10.1. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

#### Tabellenverzeichnis

Tab. 7.1: Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe miteinander sowie der errechneten Mediane und Mittelwerte mit Standardabweichung des SDI-Scores für beide Nasenseiten

Tab 7.2: Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe miteinander sowie der errechneten Mediane und Mittelwerte mit Standardabweichung des SDI-Scores für die Nasenseite mit dem niedrigeren SDI-Score

Tab 7.3: Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe miteinander sowie der errechneten Mediane und Mittelwerte mit Standardabweichung der Butanolschwelle für beide Nasenseiten

Tab 7.4: Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe miteinander sowie der errechneten Mediane und Mittelwerte mit Standardabweichung der Butanolschwelle für die Nasenseite mit der niedrigeren Punktzahl

Tab 7.5: Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe miteinander sowie der errechneten Mediane und Mittelwerte mit Standardabweichung der Diskrimination für beide Nasenseiten

Tab. 7.6: Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe miteinander sowie der errechneten Mediane und Mittelwerte mit Standardabweichung der Diskrimination für die Nasenseite mit der niedrigeren Punktzahl

Tab 7.7: Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe miteinander sowie der errechneten Mediane und Mittelwerte mit Standardabweichung der Identifikation für beide Nasenseiten

Tab. 7.8: Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe miteinander sowie der errechneten Mediane und Mittelwerte mit Standardabweichung der Identifikation für die Nasenseite mit der niedrigeren Punktzahl

Tab. 7.9: Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe miteinander sowie der errechneten Mediane und Mittelwerte mit Standardabweichung des SDI-Scores der Hyposmiker

Tab 7.10: Darstellung der Korrelationskoeffizienten nach Spearman und der Signifikanzen für den SDI-Score und die Werte der Subtests zwischen Tag 1 und Tag 15 der Kontrollgruppe

Tab 7.11: Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe miteinander sowie der errechneten Mediane und Mittelwerte mit Standardabweichung der Riechschwelle für Rose für beide Nasenseiten

Tab. 7.12: Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe miteinander sowie der errechneten Mediane und Mittelwerte mit Standardabweichung der Riechschwelle für Rose für die Nasenseite mit der niedrigeren Punktzahl

Tab. 7.13: Darstellung der Korrelationskoeffizienten nach Spearman und der Signifikanzen für den Schwellentest Rose zwischen Tag 1 und Tag 15 der Kontrollgruppe

Tab. 7.14: Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe miteinander sowie der errechneten Mediane und Mittelwerte mit Standardabweichung [ $\text{mm}^3$ ] der Bulbusvolumetrie für beide Seiten

Tab. 7.15: Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe miteinander sowie der errechneten Mediane und Mittelwerte mit Standardabweichung [ $\text{mm}^3$ ] der Bulbusvolumetrie für die Seite mit dem kleineren Bulbusvolumen

Tab. 7.16: Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe miteinander sowie der errechneten Mediane und Mittelwerte mit Standardabweichung [ $\text{mm}^3$ ] der Bulbusvolumetrie der Hyposmiker

#### Abbildungsverzeichnis

Abb. 4.1: Aufbau der Nasenhöhle mit Riechschleimhaut

Abb. 4.2: Verschaltung der Riechbahn

Abb. 4.3: Riechbahn

Abb. 4.4: Signaltransduktion des olfaktorischen Systems

Abb. 6.1: Beispielhaftes Vorgehen beim Schwellentest des Sniffin' Sticks Tests

Abb. 6.2: Coronare Darstellung des segmentierten Bulbus ofactorius rechts (grün markiert) und links (violett markiert)

## 10.2. Anamnesebogen, Probandeninformation, Einwilligungserklärung

Anamnesebogen

**Universitätsklinikum  
Jena**

**Anamnesebogen**

Name, Vorname	Geburtsdatum
Probanden- ID	Geschlecht
Anschrift	
Telefonnummer	Emailadresse

**Bitte Zutreffendes ankreuzen:**

1) Leiden Sie an Allergien? ☐ Ja ☐ Nein

Wenn ja, an welchen? \_\_\_\_\_

2) Liegt bei Ihnen ein akuter Infekt vor? ☐ Ja ☐ Nein

3) Wie schätzen Sie Ihr Riechvermögen auf einer Skala von 1 bis 10 ein? (1 = kein Riechen; 10 = bestmöglichstes Riechvermögen)

I----I----I----I----I----I----I----I----I  
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

4) Wie schätzen Sie ihre Nasendurchgängigkeit auf einer Skala von 1 bis 10 ein? (1 = keine Nasendurchgängigkeit; 10 = bestmöglichste Nasendurchgängigkeit)

Rechts I----I----I----I----I----I----I----I----I  
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Links I----I----I----I----I----I----I----I----I  
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Falls Ihre Nasendurchgängigkeit schlecht ist, wie lange ist das schon so und gab es dafür einen Anlass? \_\_\_\_\_





**Universitätsklinikum  
Jena**

Einschätzung durch Versuchsleiter: Test auf Nasendurchgängigkeit: Proband hält sich ein Nasenloch zu und atmet dreimal ein und aus

VAS (visuelle Analogskala) von 1 (schlecht) bis 10 (bestmöglichst)

Rechts I---I---I---I---I---I---I---I---I---I  
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Links I---I---I---I---I---I---I---I---I---I  
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

5) Sind Sie an der Nase operiert worden? ☐ Ja ☐ Nein

Wenn ja, was ist gemacht worden? \_\_\_\_\_

6) Ist bei Ihnen eine angeborene Fehlbildung der Nase bekannt?  
☐ Ja ☐ Nein

Wenn ja, um was für eine Fehlbildung handelt es sich? \_\_\_\_\_

7) Leiden Sie an einer neurologischen Erkrankung wie z.B. Epilepsie oder haben Sie neurologische Defizite z.B. durch einen Schlaganfall?

☐ Ja ☐ Nein

Wenn ja, an was leiden Sie? \_\_\_\_\_

8) Leiden Sie an einer psychiatrischen Erkrankung? ☐ Ja ☐ Nein

Wenn ja, an welcher? \_\_\_\_\_

9) Liegt bei Ihnen eine Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose) vor?  
☐ Ja ☐ Nein

10) Liegt bei Ihnen ein Diabetes mellitus vor? ☐ Ja ☐ Nein

11) Rauchen Sie? ☐ Ja ☐ Nein

Wenn ja, wie lange rauchen Sie schon? \_\_\_\_\_

Wie viele Zigaretten rauchen Sie pro Tag? \_\_\_\_\_



**Universitätsklinikum  
Jena**

Wann haben Sie die letzte Zigarette geraucht, in Stunden? \_\_\_\_\_

Falls Sie mal geraucht haben, wie lange rauchen Sie schon nicht mehr? \_\_\_\_\_

Wie viele Jahre haben Sie bis dahin geraucht? \_\_\_\_\_

12) Nehmen Sie Medikamente ein? ☐ Ja ☐ Nein

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

13) MMST- Ergebnis \_\_\_\_\_

14) SDI- Werte

Untersuchung Tag 0 am \_\_\_\_/\_\_\_\_/20\_\_\_\_ rechtes Nasenloch

SDI- Score:

Riechschwelle Rose:

Untersuchung Tag 0 am \_\_\_\_/\_\_\_\_/20\_\_\_\_ linkes Nasenloch

SDI- Score:

Riechschwelle Rose:

Untersuchung Tag 15 am \_\_\_\_/\_\_\_\_/20\_\_\_\_ rechtes Nasenloch

SDI- Score:

Riechschwelle Rose:

Untersuchung Tag 15 am \_\_\_\_/\_\_\_\_/20\_\_\_\_ linkes Nasenloch

SDI- Score:

Riechschwelle Rose:

## Probandeninformation Trainingsgruppe



**Universitätsklinikum  
Jena**

Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde  
Institut für Phoniatrie  
Universitätsklinikum Jena  
D-07740 Jena  
Direktor: Prof. Dr. med. Guntinas-Lichius

### Probandeninformation zur Studie

#### **„Riechtraining bei Normosmikern mit zwei verschiedenen Riechstoffen“**

##### • Studie zur Trainierbarkeit des Riechsinnes bei gesunden Normosmikern

Sehr geehrte Damen und Herren,

In Form von Fragen und Antworten möchten wir Ihnen die Studie erklären:

##### **Warum machen wir diese Studie?**

In vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit gestörtem Riechvermögen nach mehrwöchigem Training ihren Riechsinns verbessern konnten. Das Training bestand aus täglichem Schnüffeln an verschiedenen Riechstoffen, vor Beginn und nach Ende des Riechtrainings wurden jeweils ein Riechtest sowie eine Magnetresonanztomografie (MRT) des Kopfes angefertigt, um mögliche Änderungen wahrzunehmen.

Ziel dieser Studie ist es herauszufinden, ob auch gesunde Versuchspersonen zwischen 18 und 35 Jahren eine Verbesserung des Riechsinnes erlangen, wenn sie 14 Tage lang ihren Riechsinns trainieren. Um einen möglichen Trainingseffekt darzustellen, werden auch hier an Tag 1 sowie an Tag 15 ein Riechtest (Sniffin' Sticks-Test mit SDI-Score) und ein MRT des Kopfes zur Beurteilung durchgeführt.

##### **Wie läuft die Studie für Sie ab?**

Wenn das Einverständnis für die Studie vorliegt, werden Sie zunächst an Tag 1 im Uniklinikum Jena einem Riechtest (Sniffin' Sticks Test mit SDI-Score) sowie einem MRT des Kopfes unterzogen.

In den darauffolgenden 14 Tagen schnüffeln Sie 3x täglich in zufälliger Reihenfolge an drei verschiedenen Riechstiften (Rose 4%, Butanol 4%, Leerreiz) für jeweils 20 Sekunden. Das Riechen erfolgt unter Aufsicht des Versuchsleiters, d.h. entweder visuell (direkt oder über Skype) oder akustisch (über Handy oder Skype).

An Tag 15 erscheinen Sie wieder im Uniklinikum Jena, um nochmal einen Riechtest und ein MRT des Kopfes durchführen zu lassen.



**Universitätsklinikum  
Jena**

#### **Wieso und wie wird die Magnetresonanztomografie (MRT) des Kopfes durchgeführt?**

Die Magnetresonanztomografie dient der Darstellung von Struktur und Funktion der Gewebe und Organe im Körper. Durch Magnetfelder und elektromagnetische Wechselfelder im Radiofrequenzbereich werden Atomkerne im menschlichen Körper angeregt, die dann elektrische Signale induzieren.

In diesem Fall wird das MRT des Kopfes durchgeführt, um den möglichen Trainingseffekt nach 14 Tagen Schnüffeln bildlich darzustellen. Hierbei werden das Volumen des Bulbus olfactorius (ein für den Riechsinn bedeutendes Hirnareal), das Volumen der grauen und weißen Hirnsubstanz und die Konnektivität genauer betrachtet. Wie bereits in vergangenen Studien gezeigt, können eventuelle Veränderungen durch den Vergleich der Aufnahmen von Tag 1 und Tag 15 dargestellt werden.

Für die Untersuchung müssen Sie in die Uniklinik Jena kommen. Sie werden dann in den Magnetresonanztomographen geschoben und müssen dort etwa 45 min still liegen bleiben.

#### **Wie funktioniert der Riechtest?**

Der sogenannte Sniffin' Sticks Test ist ein Riechtest zur Beurteilung des Riechvermögens. Hierbei werden mit verbundenen Augen die Riechstifte nacheinander ca. 2 cm unterhalb der Nasenöffnung angeboten.

Er besteht aus einem Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest.

Der Schwellentest wird mit einem speziellen Alkohol durchgeführt und besteht aus mehreren Riechstiften, die in unterschiedlicher Reihenfolge dargeboten werden. Hiermit wird die Riechschwelle bestimmt.

Beim Diskriminationstest muss aus drei Riechstiften ein anders riechender erkannt werden.

Der Identifikationstest besteht aus mehreren Gerüchen, die Sie mittels Multiple Choice-Verfahren zuordnen müssen.

Der komplette Riechtest nimmt etwa eine Stunde Zeit in Anspruch.

#### **Welche Risiken gehen Sie durch die Teilnahme an der Studie ein?**

Die Studie ist völlig harmlos, Sie gehen keinerlei Risiken ein, da lediglich ein Riechtest sowie ein MRT durchgeführt werden.

Das MRT basiert auf Magnetfeldern und geschieht ohne Röntgenstrahlung oder andere ionisierende Strahlung.

Die MRT-Untersuchung erfolgt in einem 3-Tesla MRT, hierbei können in seltenen Fällen Schwindel oder Übelkeit auftreten.

Sie erhalten vor der Bildgebung noch eine separate Aufklärung durch einen Radiologen.

#### **Wie wird mit Zufallsbefunden im MRT verfahren?**

Beim MRT des Kopfes können den Ärzten Zufallsbefunde wie beispielsweise Hirnblutungen oder Hirntumore auffallen. Bei auffälligen Befunden, die einer Abklärung bedürfen (bitte Zutreffendes ankreuzen)

☐ bitte ich um Mitteilung

☐ verzichte ich auf Mitteilung

#### **Wie können Sie Ihre Zustimmung widerrufen?**

Sie haben jederzeit bis zur Beendigung der Studie die Möglichkeit, diese Zustimmung zu widerrufen und die Vernichtung aller zugehörigen Daten zu erwirken.



**Universitätsklinikum  
Jena**

**Wie ist die Vertraulichkeit der Daten gesichert?**

Die im Rahmen der Studie gewonnenen Daten werden gesammelt und pseudonymisiert, d.h. mit einem Code versehen. Nur der Leiter der Studie ist in der Lage, Ihre Person zu identifizieren. Im Falle einer Veröffentlichung der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit Ihrer persönlichen Daten ebenfalls unter Beachtung des Bundesdatenschutzgesetzes gewährleistet.

Die Studie wurde vom Ethik-Komitee der Friedrich-Schiller Universität Jena befürwortet.

**Wenden Sie sich mit weiteren Fragen gerne an Ihren Versuchsleiter!**

Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie an der Studie teilnehmen können. Für Sie sind die Risiken äußerst gering, der Erkenntnisgewinn kann dagegen sehr groß sein. Nur mit Studien an Versuchspersonen, also durch Ihre Mithilfe, ist es hier wie in vielen anderen Bereichen der Medizin einen Fortschritt in der Diagnostik und Therapie von Krankheiten zu erreichen.

Falls Sie sich zu einer Teilnahme entschließen, bitten wir Sie, uns schriftlich Ihre Einwilligung zu erklären.

Prof. Dr. med. Orlando Guntinas-Lichius  
Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

Prof. Dr. med. em. Hilmar Gudziol  
Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

Das Aufklärungsgespräch erfolgte am \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
(Name des Probanden)

\_\_\_\_\_  
(Geburtsdatum)

\_\_\_\_\_  
(Ort, Datum)

\_\_\_\_\_  
(Unterschrift des Probanden)

\_\_\_\_\_  
(Ort, Datum)

\_\_\_\_\_  
(Unterschrift des aufklärenden Arztes)

Probandeninformation Kontrollgruppe

**Universitätsklinikum  
Jena**

Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde  
Institut für Phoniatrie  
Universitätsklinikum Jena  
D-07740 Jena  
Direktor: Prof. Dr. med. Guntinas-Lichius

## **Probandeninformation (Kontrollgruppe) zu den Studien**

**„Verbessert „Schnüffeltraining“ an blanks das Riechvermögen von Normosmikern?“**

**und**

**„Riechtraining bei Normosmikern mit zwei verschiedenen Riechstoffen“**

**Studien zur Trainierbarkeit des Riechsinn bei gesunden Normosmikern**

Sehr geehrte Damen und Herren,

In Form von Fragen und Antworten möchten wir Ihnen die Studie erklären:

### **Warum machen wir diese Studie?**

In vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit gestörtem Riechvermögen nach mehrwöchigem Training ihren Riechsinn verbessern konnten. Das Training bestand aus täglichem Schnüffeln an verschiedenen Riechstoffen, vor Beginn und nach Ende des Riechtrainings wurden jeweils ein Riechtest sowie eine Magnetresonanztomografie (MRT) des Kopfes angefertigt, um mögliche Änderungen wahrzunehmen.

Ziel dieser Studie ist es herauszufinden, ob auch gesunde Versuchspersonen zwischen 18 und 35 Jahren eine Verbesserung des Riechsinn erlangen, wenn sie 14 Tage lang ihren Riechsinn trainieren. Um einen möglichen Trainingseffekt darzustellen, werden auch hier an Tag 1 sowie an Tag 15 ein Riechtest (Sniffin' Sticks-Test mit SDI-Score) und ein MRT des Kopfes zur Beurteilung durchgeführt.

### **Wie läuft die Studie für Sie ab?**

Als Proband der Kontrollgruppe werden Sie, wenn das Einverständnis zur Teilnahme vorliegt, zunächst an Tag 1 im Uniklinikum Jena einem Riechtest (Sniffin' Sticks Test mit SDI-Score) sowie einem MRT des Kopfes unterzogen.

In den folgenden 14 Tagen ist für Sie nichts weiter zu tun.





**Universitätsklinikum  
Jena**

An Tag 15 erscheinen Sie wieder im Uniklinikum Jena, um nochmal einen Riechtest und ein MRT des Kopfes durchführen zu lassen.

Die dabei erhaltenen Daten dienen als Referenzwert zur Einordnung der Trainingsleistung von Probanden, die ein 14tägiges Riechtrainings absolviert haben. Wir wollen damit ausschließen, dass eventuelle Verbesserungen des Riechsinnes zufälliger Natur sind.

#### **Wieso und wie wird die Magnetresonanztomografie (MRT) des Kopfes durchgeführt?**

Die Magnetresonanztomografie dient der Darstellung von Struktur und Funktion der Gewebe und Organe im Körper. Durch Magnetfelder und elektromagnetische Wechselfelder im Radiofrequenzbereich werden Atomkerne im menschlichen Körper angeregt, die dann elektrische Signale induzieren.

In diesem Fall wird das MRT des Kopfes durchgeführt, um den möglichen Trainingseffekt nach 14 Tagen Schnüffeln bildlich darzustellen. Hierbei werden das Volumen des Bulbus olfactorius (ein für den Riechsinne bedeutendes Hirnareal), das Volumen der grauen und weißen Hirnsubstanz und die Konnektivität genauer betrachtet. Wie bereits in vergangenen Studien gezeigt, können eventuelle Veränderungen durch den Vergleich der Aufnahmen von Tag 1 und Tag 15 dargestellt werden.

Für die Untersuchung müssen Sie in die Uniklinik Jena kommen. Sie werden dann in den Magnetresonanztomographen geschoben und müssen dort etwa 45 min still liegen bleiben.

#### **Wie funktioniert der Riechtest?**

Der sogenannte Sniffin' Sticks Test ist ein Riechtest zur Beurteilung des Riechvermögens. Hierbei werden mit verbundenen Augen die Riechstifte nacheinander ca. 2 cm unterhalb der Nasenöffnung angeboten.

Er besteht aus einem Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest.

Der Schwellentest wird mit einem speziellen Alkohol durchgeführt und besteht aus mehreren Riechstiften, die in unterschiedlicher Reihenfolge dargeboten werden. Hiermit wird die Riechschwelle bestimmt.

Beim Diskriminationstest muss aus drei Riechstiften ein anders riechender erkannt werden.

Der Identifikationstest besteht aus mehreren Gerüchen, die Sie mittels Multiple Choice-Verfahren zuordnen müssen.

Der komplette Riechtest nimmt etwa eine Stunde Zeit in Anspruch.

#### **Welche Risiken gehen Sie durch die Teilnahme an der Studie ein?**

Die Studie ist völlig harmlos, Sie gehen keinerlei Risiken ein, da lediglich ein Riechtest sowie ein MRT durchgeführt werden.

Das MRT basiert auf Magnetfeldern und geschieht ohne Röntgenstrahlung oder andere ionisierende Strahlung.

Die MRT-Untersuchung erfolgt in einem 3-Tesla MRT, hierbei können in seltenen Fällen Schwindel oder Übelkeit auftreten.

Sie erhalten vor der Bildgebung noch eine separate Aufklärung durch einen Radiologen.

#### **Wie wird mit Zufallsbefunden im MRT verfahren?**

Beim MRT des Kopfes können den Ärzten Zufallsbefunde wie beispielsweise Hirnblutungen oder Hirntumore auffallen. Bei auffälligen Befunden, die einer Abklärung bedürfen (bitte Zutreffendes ankreuzen):



**Universitätsklinikum  
Jena**

☐ bitte ich um Mitteilung

☐ verzichte ich auf Mitteilung

**Wie können Sie Ihre Zustimmung widerrufen?**

Sie haben jederzeit bis zur Beendigung der Studie die Möglichkeit, diese Zustimmung zu widerrufen und die Vernichtung aller zugehörigen Daten zu erwirken.

**Wie ist die Vertraulichkeit der Daten gesichert?**

Die im Rahmen der Studie gewonnenen Daten werden gesammelt und pseudonymisiert, d.h. mit einem Code versehen. Nur der Leiter der Studie ist in der Lage, Ihre Person zu identifizieren. Im Falle einer Veröffentlichung der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit Ihrer persönlichen Daten ebenfalls unter Beachtung des Bundesdatenschutzgesetzes gewährleistet.

Die Studie wurde vom Ethik-Komitee der Friedrich-Schiller Universität Jena befürwortet.

**Wenden Sie sich mit weiteren Fragen gerne an Ihren Versuchsleiter!**

Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie an der Studie teilnehmen können. Für Sie sind die Risiken äußerst gering, der Erkenntnisgewinn kann dagegen sehr groß sein. Nur mit Studien an Versuchspersonen, also durch Ihre Mithilfe, ist es hier wie in vielen anderen Bereichen der Medizin einen Fortschritt in der Diagnostik und Therapie von Krankheiten zu erreichen.

Falls Sie sich zu einer Teilnahme entschließen, bitten wir Sie, uns schriftlich Ihre Einwilligung zu erklären.

Prof. Dr. med. Orlando Guntinas-Lichius  
Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

Prof. Dr. med. em. Hilmar Gudziol  
Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

Das Aufklärungsgespräch erfolgte am \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
(Name des Probanden)

\_\_\_\_\_  
(Geburtsdatum)

\_\_\_\_\_  
(Ort, Datum)

\_\_\_\_\_  
(Unterschrift des Probanden)

\_\_\_\_\_  
(Ort, Datum)

\_\_\_\_\_  
(Unterschrift des aufklärenden Arztes)



Einverständniserklärung

**Universitätsklinikum  
Jena**

Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde  
Institut für Phoniatrie  
Universitätsklinikum Jena  
D-07740 Jena  
Direktor: Prof. Dr. med. Guntinas-Lichius

## Einwilligungserklärung zur Studie

### „Riechtraining bei Normosmikern mit zwei verschiedenen Riechstoffen“

Studie zur Trainierbarkeit des Riechsinnes bei gesunden Normosmikern

Name, Vorname, Geburtsdatum des **Probanden/der Probandin**

Ich wurde durch

(Name, Vorname, Telefonnummer des aufklärenden Arztes)

über die Studie informiert. Ich habe die schriftliche Probandeninformation zur oben genannten Studie erhalten. Mir wurde eine Kopie meiner unterschriebenen Einwilligungserklärung zur Teilnahme ausgehändigt. Ich habe beide Dokumente gelesen und verstanden. Ich wurde ausführlich – mündlich und schriftlich - über das Ziel, den Verlauf der Studie, Risiken, meine Rechte und Pflichten und die Freiwilligkeit der Teilnahme aufgeklärt.

Ich hatte Gelegenheit Fragen zu stellen. Diese wurden mir zufriedenstellend und vollständig beantwortet. Zusätzlich zur schriftlichen Probandeninformation wurden folgende Punkte besprochen:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Ich wurde darüber informiert, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist und dass ich meine Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen.



**Universitätsklinikum  
Jena**

**Information und Einwilligung zum Datenschutz**

"Ich erkläre, dass ich mit der im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgenden Aufzeichnung von Studiendaten und ihrer pseudonymisierten Weitergabe zur Überprüfung an den Auftraggeber, an die zuständige Überwachungsbehörde oder die zuständige Bundesbehörde, und, soweit es sich um personenbezogene Daten handelt, mit deren Einsichtnahme durch zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Auftraggebers oder der Behörde einverstanden bin."

Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an der Studie. Ich wurde über meine Datenschutzrechte informiert.

\_\_\_\_\_  
(Ort, Datum)

\_\_\_\_\_  
(Unterschrift des Probanden)

\_\_\_\_\_  
(Ort, Datum)

\_\_\_\_\_  
(Unterschrift des wiss. Leiters)

## Formulare zur Ermittlung des SDI-Scores

## Sniffin' Sticks

Riechtest - Butanolschwelle Stufe 2

Datum:

Name:

Geburtsdatum:

Geschlecht:

rechts

links

						Verdünnung						
						1						
						2						
						3						
						4						
						5						
						6						
						7						
						8						
						9						
						10						
						11						
						12						
						13						
						14						
						15						
						16						

	Ergebnis	
--	----------	--

## KLINIKUM DER FRIEDRICH-SCHILLER-UNIVERSITÄT JENA

Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenkrankheiten

Direktor :

Labor obere Luftwege : Tel. Nr. 03641/9 35116

Name:	Vorname	Geburtsdatum:
Wohnort:	Straße:	
Fol.-Nr	Datum	<input type="radio"/> stationär <input type="radio"/> ambulant
Selbsteinschätzung : Patient empfindet sein Riechvermögen als		
<input type="radio"/> sehr gut <input type="radio"/> gut <input type="radio"/> mittelmäßig <input type="radio"/> schlecht		

**Sniffin' Sticks - Diskrimination**

**Rechts:**

Nr:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
ROT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GRÜN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BLAU	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
korrekt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**GESAMT :**

**Links:**

Nr:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
ROT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GRÜN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BLAU	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
korrekt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**GESAMT :**

**Normwerte:** 6-15 Jahre: 10  
 16-35 Jahre: 10,8  
 36-55 Jahre: 10  
 > 55 Jahre: 8,6  
 Anomiker: 4

## KLINIKUM DER FRIEDRICH-SCHILLER-UNIVERSITÄT JENA

Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenkrankheiten

Labor obere Luftwege : Tel. Nr. 03641/ 9 35116

Name:	Vorname:	Geburtsdatum:
Wohnort:	Strasse:	
Pol-Nr.:	Datum:	stationär      ambulant

Selbsteinschätzung : Patient empfindet sein Riechvermögen als :

☐ sehr gut    ☐ gut    ☒ mittelmäßig    ☐ schlecht

**Sniffin' Sticks - Identifikation**

	Wahl 1 R L	Wahl 2 R L	Wahl 3 R L	Wahl 4 R L	korrekt	sicher
Stift 1 : Orange	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Brom-beere <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Erdbeere <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Ananas <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
					( Orange )	
Stift 2 : Rauch	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Klebetoff <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Leder <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Gras <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
					( Leder )	
Stift 3 : Honig	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Vanille <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Schoko-lade <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Zimt <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
					( Zimt )	
Stift 4 : Schnitt-lauch	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Pfeffer-mintz <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Fichte <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Zwiebel <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
					( Pfefferminz )	
Stift 5 : Kokos	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Banane <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Walnuß <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Kirsche <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
					( Banane )	
Stift 6 : Pfirsich	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Apfel <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Zitrone <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Grapefruit <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
					( Zitrone )	
Stift 7 : Lakritz	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Gummibär <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Kaugummi <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Kekse <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
					( Lakritz )	
Stift 8 : Senf	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Gummi <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Menthol <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Terpentin <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
					( Terpentin )	
Stift 9 : Zwiebel	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sauer-kraut <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Knoblauch <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Möhren <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
					( Knoblauch )	
Stift 10 : Zigarette	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Kaffee <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Wein <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Kerzen-rauch <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
					( Kaffee )	
Stift 11 : Melone	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Pfirsich <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Orange <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Apfel <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
					( Apfel )	
Stift 12 : Gewürz-necke	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Pfeffer <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Zimt <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Senf <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
					( Gewürznelke )	
Stift 13 : Birne	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Pflaume <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Pfirsich <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Ananas <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
					( Ananas )	
Stift 14 : Kamille	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Himbeere <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Rose <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Kirsche <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
					( Rose )	
Stift 15 : Anis	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Rum <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Honig <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Fichte <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
					( Anis )	
Stift 16 : Brot	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Fisch <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Käse <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Schinken <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
					( Fisch )	

Normalwerte:	6-15 J. : 9,5	36-55 J. : 12
10. Perzentil:	16-35 J. : 12	> 55 J. : 11

Anzahl  
rechts :

0

Anzahl  
links :

0

## 10.3. Primärdaten

Probanden-ID	Geschlecht	Alter	Tag 1					Tag 1					Tag 15					Tag 15				
			Sniffin'Sticks-Test rechtes Nasenloch					Sniffin'Sticks-Test linkes Nasenloch					Sniffin'Sticks-Test rechtes Nasenloch					Sniffin'Sticks-Test linkes Nasenloch				
			Riechschw. Rose (S)	Riechschw. Butanol (S)	Diskr. (D)	Ident. (I)	SDI- Score	Riechschw. Rose (S)	Riechschw. Butanol (S)	Diskr. (D)	Ident. (I)	SDI- Score	Riechschw. Rose (S)	Riechschw. Butanol (S)	Diskr. (D)	Ident. (I)	SDI- Score	Riechschw. Rose (S)	Riechschw. Butanol (S)	Diskr. (D)	Ident. (I)	SDI- Score
T01	w	25	7,75	7,25	7	16	30,25	12,75	6,5	12	16	34,5	6,75	6,5	11	16	33,5	12,75	7,25	10	16	33,25
T02	m	25	7	7,25	10	12	29,25	9,25	3,5	10	15	28,5	12	3,5	12	15	30,5	11,5	4	15	15	34
T03	w	24	6,25	3	10	13	26	8,25	4,75	11	15	30,75	4,75	5,5	12	15	32,5	8,5	11	12	15	38
T04	w	24	12,75	4,5	15	14	33,5	7,75	7	13	14	34	8,5	4,5	10	14	28,5	13,75	6,25	12	15	33,25
T05	w	24	10,75	7,25	10	13	30,25	11,5	7,25	12	14	33,25	11,25	7,25	12	15	34,25	10	9,5	10	15	34,5
T06	m	25	7,5	5,5	8	15	28,5	11	10,25	12	13	35,25	11,75	7,5	11	13	31,5	11,25	4,75	13	13	30,75
T07	w	23	6,25	10	14	15	39	4,75	8,25	15	15	38,25	7,5	9,25	16	14	39,25	12,25	14,5	16	14	44,5
T08	w	24	7,5	3	14	14	31	14,5	3,75	15	14	32,75	15,25	7	11	15	33	14,75	8	15	14	37
T09	m	27	11,25	4,5	8	13	25,5	8,5	6	12	12	30	3,75	5,75	9	16	30,75	5,75	7,25	12	16	35,25
T10	m	27	11,5	9,5	11	13	33,5	8	8,5	13	13	34,5	4,75	4	14	15	33	6,75	4,75	14	15	33,75
T11	w	23	7,5	7,25	11	16	34,25	11,5	7,25	14	16	37,25	7,25	4	14	16	34	10,75	6,75	13	16	35,75
T12	w	28	10,5	7,25	13	16	36,25	10	6,25	11	16	33,25	8,5	3,5	12	16	31,5	5,25	3,5	11	16	30,5
T13	w	22	7,25	6,75	13	14	33,75	6,5	6,75	11	14	31,75	8	6,25	15	14	35,25	8,5	6,75	15	14	35,75
T14	w	25	7,25	5,5	14	13	32,5	8,75	8	16	16	40	9	7	14	15	36	9,5	9,5	15	15	39,5
T15	w	23	8,5	6,5	13	14	33,5	7,75	9,5	12	14	35,5	12,5	9,25	15	14	38,25	12,75	9	14	14	37
T16	m	23	12,5	7	14	15	36	7,5	8	13	13	34	8,75	7,25	13	14	34,25	11,5	6,75	11	14	31,75
T17	m	25	5,25	3	11	10	24	9	6	12	14	32	2,5	3,5	8	13	24,5	4,5	6,25	11	14	31,25
T18	w	28	14,5	10,5	13	15	38,5	15,5	15,5	15	15	45,5	15,75	15,75	14	15	44,75	15,25	16	14	15	45
T19	w	24	8,5	2,25	10	12	24,25	4	3,75	12	13	28,75	5,25	4,5	9	14	27,5	2,75	3,5	10	13	26,5
T20	m	28	6	6	15	15	36	3,5	5,5	12	15	32,5	4,5	5,25	14	15	34,25	8,25	8,25	13	15	36,25
T21	w	23	11,5	8,5	13	15	36,5	6,25	8,5	13	15	36,5	7	8,75	13	16	37,75	5,25	9,75	15	16	40,75
T22	m	24	9,5	8	12	15	35	7,5	9	12	15	36	8	6	13	15	34	8,5	8,25	13	15	36,25
T23	m	22	4	5,75	11	13	29,75	5	6,5	4	15	25,5	3,5	3	13	16	32	9,25	5,5	14	15	34,5
T24	w	23	9	5,75	15	14	34,75	9,5	3	10	15	28	5,75	5,5	13	13	31,5	9,5	5,75	10	13	28,75
T25	m	25	5,75	5,25	9	14	28,25	12	7,5	14	16	37,5	8,25	8,5	13	16	37,5	8,25	8,75	12	14	34,75

Probanden-ID	Geschlecht	Alter	Tag 1					Tag 1					Tag 15					Tag 15				
			Sniffin'Sticks-Test rechtes Nasenloch					Sniffin'Sticks-Test linkes Nasenloch					Sniffin'Sticks-Test rechtes Nasenloch					Sniffin'Sticks-Test linkes Nasenloch				
			Riechschw. Butanol (S)	Diskr. (D)	Ident. (I)	SDI- Score	Riechschw. Rose (S)	Riechschw. Butanol (S)	Diskr. (D)	Ident. (I)	SDI- Score	Riechschw. Rose (S)	Riechschw. Butanol (S)	Diskr. (D)	Ident. (I)	SDI- Score	Riechschw. Rose (S)	Riechschw. Butanol (S)	Diskr. (D)	Ident. (I)	SDI- Score	Riechschw. Rose (S)
K1	w	20	6,5	14	15	35,5	10,5	6	13	14	33	6,5	9,75	13	14	36,75	13	9,5	13	14	36,5	14,75
K2	w	23	7,5	10	15	32,5	6	8,25	11	15	34,25	6,5										
K3	w	20	8,25	11	15	34,25	8,5	9,25	9	13	31,25	8,5	9,5	10	14	33,5	11,75	7,75	12	14	33,75	10
K4	w	25	5,5	15	16	36,5	12,25	5,75	12	16	33,75	12	6,75	15	16	37,75	13	7,25	14	16	37,25	12,5
K5	w	26	3,75	10	14	27,75	7,5	8	12	13	33	7,25	6	10	14	30	6,5	5	9	14	28	3,5
K6	w	20	5,75	12	13	30,75	8	6	11	13	30	5,5	5,5	13	13	31,5	11,5	3,75	11	14	28,75	11,5
K7	w	23	10,5	14	16	40,5	9,75	5,25	10	16	31,25	8,5	9,5	15	16	40,5	12,25	8,25	14	16	38,25	7,75
K8	w	21	7,75	14	15	36,75	2,75	7,25	16	15	38,25	7,25	8	15	14	37	5,5	6	15	15	36	5,75
K9	w	28	7,5	14	15	36,5	12,25	3,5	9	16	28,5	7,5	6,25	14	16	36,25	9,5	3,5	9	16	28,5	9
K10	w	22	6,25	11	15	32,25	6,75	4,5	10	15	29,5	8,5	7,5	13	15	35,5	8,25	9	11	15	35	7,75
K11	w	23	7	8	14	29	3,5	5,25	10	13	28,25	9,25	5,5	13	14	32,5	8	3,25	13	15	31,25	7,25
K12	w	21	7	11	14	32	10,5	6	12	14	32	11,25	6,75	9	14	29,75	11	8,5	12	16	36,5	12,5
K13	m	27	6,5	14	15	35,5	7,5	10,25	15	15	40,25	8,25	6,5	12	15	33,5	5	6,75	11	15	32,75	8,5
K14	w	22	6,75	13	15	34,75	9,5	6,5	10	15	31,5	9,75	3,5	12	14	29,5	9,25	7,25	14	14	35,25	9,75
K15	m	32	7,25	12	12	31,25	8,75	7	13	14	34	5	6,25	12	15	33,25	7	8,5	14	14	36,5	12
K16	m	30	1,75	8	14	23,75	3,5	6,5	13	14	33,5	6										
K17	w	21	6	14	15	35	12,5	5,5	8	14	27,5	13,5	8,5	7	14	29,5	11,75	9,75	9	15	33,75	13
K18	w	22	6,75	10	15	31,75	9,25	6,5	11	16	33,5	10,5										
K19	m	25	5,75	12	16	33,75	7,5	8,25	14	15	37,25	5,5	7,75	12	16	35,75	5,25	7,25	12	14	33,25	4
K20	m	20	6,25	8	10	24,25	7,5	6,25	10	10	26,25	5	10,5	11	11	32,5	3,5	6,75	13	12	31,75	5,5
K21	w	23	8,5	11	13	32,5	6,5	4,75	7	13	24,75	5,5	9,25	7	11	27,25	10,5	5,75	9	14	28,75	10,25
K22	w	31	8,5	12	15	35,5	9,5	7,25	9	15	31,25	9,75	7,75	14	15	36,75	15,5	5,75	13	16	34,75	15,75
K23	w	25	3,5	14	11	28,5	3,5	3,75	9	14	26,75	6,5	5,5	13	15	33,5	5,5	3,25	15	15	33,25	4,75
K24	m	21	6,5	15	16	37,5	3,75	5,25	15	16	36,25	3,5	7,75	15	16	38,75	8	5,5	14	16	35,5	5,5
K25	w	23	5,5	14	13	32,5	4,5	5,5	7	14	26,5	5,25	6,75	13	13	32,75	4,75	4,5	10	13	27,5	4,25
K26	w	29	5,5	14	13	32,5	4,5	9	15	16	40	8	7,75	8	16	31,75	5,5	7,5	13	15	35,5	8,75
K27	w	28	5	11	15	31	7,5	5,75	11	15	31,75	9,25	4,75	12	15	31,75	10	6	10	15	31	14,5
K28	w	22	8	11	14	33	8,5	5,5	11	14	30,5	7,5	5	14	14	33	5,75	4,5	11	13	28,5	8,5

Proband	1. Messung			2. Messung		
	Bildqualität	Bulbus rechts	Bulbus links	Bildqualität	Bulbus rechts	Bulbus links
T03	1	64,481468	67,126335	1	69,894058	77,111046
T04	1	75,798981	69,053551	1	67,679802	67,228737
T05	2	64,891342	57,448830	2	63,025665	57,346382
T06	2	90,807220	85,168930	1	85,824753	88,490120
T09	2	57,797409	55,050034	2	58,022881	57,018246
T10	2	81,539497	68,889290	1	78,648743	67,823265
T11	2	56,115898	55,849365	2	53,040806	56,854332
T13	3	53,901909	52,897274	3	59,581242	62,021076
T14	1	61,262413	56,710785	2	59,396412	54,414249
T15	2	77,234062	65,096405	2	78,156868	66,470238
T16	2	41,046658	45,372753	2	41,374622	45,413670
T17	3	51,256950	38,524723	2	50,190769	43,978432
T18	1	55,029671	53,737991	1	52,302605	54,844952
T19	1	62,061901	67,249107	1	66,285622	65,527016
T20	1	72,313629	71,596031	1	74,466080	72,128769
T21	2	39,734287	37,417477	2	36,946148	34,219265
T23	1	55,624161	62,328587	2	54,332382	55,172997
T24	3	44,675667	47,771595	2	41,620613	39,795868
T25	2	68,643456	62,226070	2	74,794373	65,342560
K01	2	55,152668	49,965446	2	57,879608	50,806118
K03	2	52,938419	42,789494	2	42,871342	43,650448
K04	3	54,988586	43,773537	2	50,395878	39,365372
K05	1	47,546001	53,450809	1	48,735203	53,942921
K06	2	48,407238	44,060635	2	44,593605	43,199417
K07	1	66,531631	70,099121	1	71,001259	74,261208
K08	2	41,723167	49,616741	2	40,001072	48,673779
K09	3	61,672501	61,734009	2	70,058243	69,668686
K10	2	40,247074	35,490414	2	39,734474	35,162342
K11	2	43,281418	39,160355	1	39,652504	41,579773
K12	1	59,212158	60,483334	2	51,523521	50,067825
K14	2	49,883133	44,224380	1	50,724033	45,618824
K15	1	60,585732	60,749752	1	60,011608	67,474617
K20	3	46,725735	44,039875	3	41,928268	44,696125
K21	3	29,031927	35,203262	3	31,73838	38,545319
K22	3	39,139954	37,376705	2	46,725891	41,600189
K25	3 bis 4	43,978455	47,361412	3	38,893879	42,625397
K26	3	37,151085	37,048569	2	39,918964	46,746399
K27	3	41,190235	39,057938	2	40,185501	39,857456
K28	3	42,317848	42,25634	2	50,970043	49,083782



#### 10.4. Danksagung

In erster Linie danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Gudziol für die Bereitstellung des Themas, die stetige Hilfsbereitschaft, die fachlichen Anregungen und ganz besonders die stets zeitnahe Beantwortung meiner Fragen.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Dr. Thomas Bitter, der mich in die Auswertung der MRT-Datensätze einführte und ohne den die voxelbasierte Morphometrie nicht möglich gewesen wäre.

Ferner danke ich Herrn Dr. Thomas Lehmann, der sogar mir die statistischen Auswertungsmöglichkeiten verständlich näher bringen konnte.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Guntinas-Lichius für die Möglichkeit, in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde zu promovieren und die Räumlichkeiten zur Auswertung der Daten zu nutzen.

Ein großer Dank geht an die Mitarbeiter des MRT am Steiger, allen voran Frau Krumbein, die ganz wesentlich an der Erstellung der Daten und insbesondere an der Terminvergabe beteiligt waren.

Schlussendlich danke ich meinen Eltern, die mir überhaupt erst mein Medizinstudium ermöglichten und meinem Freund Justus Linden, der mich vor so manchem Nervenzusammenbruch bewahrte und mir auf jede noch so erdenkliche Art und Weise – mit schier endloser Geduld – zu helfen versuchte.

### 10.5. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Prof. Dr. med. em. Hilmar Gudziol

Herr PD Dr. med. habil. Thomas Bitter

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers